

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-514049

(P2001-514049A)

(43) 公表日 平成13年9月11日 (2001.9.11)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 L 27/00

識別記号

F I

A 6 1 L 27/00

テマコード (参考)

Z 4 C 0 8 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 58 頁)

(21) 出願番号 特願2000-508398 (P2000-508398)
(86) (22) 出願日 平成10年8月19日 (1998.8.19)
(85) 翻訳文提出日 平成12年2月21日 (2000.2.21)
(86) 国際出願番号 PCT/GB98/02399
(87) 国際公開番号 WO99/11297
(87) 国際公開日 平成11年3月11日 (1999.3.11)
(31) 優先権主張番号 9717433.8
(32) 優先日 平成9年8月19日 (1997.8.19)
(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 ビー・ティー・ジー・インターナショナル・リミテッド
イギリス国、ロンドン イー・シー・4・エム 7・エス・ビー、リメンバー・レーン、フリート・プレース 10
(72) 発明者 コーデン、トーマス・ジョセフ
イギリス国ノッティンガム エヌジー7・2アールディー、ユニバーシティ・パーク、ユニバーシティ・オブ・ノッティンガム、スクール・オブ・メカニカル・マテリアル・マニュファクチュアリング・エンジニアリング・アンド・マネージメント
(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生分解性複合材料

(57) 【要約】

形状、物理的特性および分解プロフィールを予め定めるのに適した樹脂反応射出トランスファー成形法により造形および加工される医療用インプラントとして適した、完全に生分解性の繊維強化複合材料；造形複合材料を製造するための、造形プレフォームおよび/または組成物；造形プレフォームを入手し、樹脂を含浸させ、同時にそれを加工することを含む、造形複合材料の製造方法；医療用インプラントとして使用するのに適した、熱可塑性マトリックスおよび繊維を含む造形複合材料であって、複合材料が、それぞれ残留多孔質マトリックスまたは残留繊維の形状を含む中間造形構造体を経て分解するのに適した、繊維に対するマトリックスの分解の差を特徴とし、複合材料が、目的とする治癒または再建の部位に従ってそれぞれ分解したマトリックスまたは繊維が形成する空隙全体に好ましい細胞タイプの一次増殖が行われるように選択される、造形複合材料；外科的再建に際しインプラントとして使用するための、好ましくは、固定、強化および欠損部の充填の目的で、頭蓋、顎顔面および整形外科手術から選択される骨の再建外科手術あ

るいは軟骨および/またはメニスカスの再建外科手術に使用するための造形複合材料；複合材料を含む造形品の製造方法であって、設定されたサイズ、形状および構造のもの、たとえばプレート、ねじ、リベットその他の固定用具を三次元鋳型に従って作成し、その鋳型は移植のために選択した造作または領域の三次元イメージを作成することにより得られ、前記に定めた型を形成し、複合材料を調製するための繊維およびマトリックスを選択し、型に有効な量および配置で繊維を導入することにより繊維プレフォームを用意し、マトリックスおよび触媒を注入し、そしてそれを加工し、次いで型を取り除くことを含む方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 形状、物理的特性および分解プロフィールを予め定めるのに適した樹脂反応射出トランスファー成形法により造形および加工される医療用インプラントとして適した、生分解性の繊維強化複合材料。

【請求項2】 造形した繊維プレフォーム中で熱可塑性マトリックス前駆物質を *in situ* 加工することにより得られる、請求項1記載の造形した繊維強化複合材料。

【請求項3】 複雑であってもよい三次元幾何学的構造をもつ、好ましくはピン、プレート、メッシュ、ねじ、リベットおよび／または注文形状のインプラントの形の、所望によりある範囲のサイズに作成した、請求項1または2記載の複合材料。

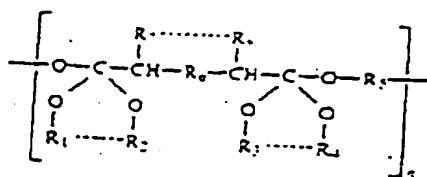
【請求項4】 加工が、繊維強化材の造形繊維プレフォーム中での、生分解性熱可塑性ポリマーマトリックスの（コ）モノマーおよび／またはオリゴマーを含む組成物からの部分重合または実質重合であり、プレフォーム中へ予め定めた繊維分布、配向および／または分量ならびに複合材料形状を維持するようにマトリックスが注入される、請求項1～3のいずれか1項記載の複合材料。

【請求項5】 造形繊維プレフォームが、ポリマーまたはポリマー前駆物質を含浸させて不規則な形状をもつ複合材料を得るのに適した用具、型などの中に、繊維を規則的に、不規則に、またはプロフィール状に分布させたものである、請求項1～4のいずれか1項記載の複合材料。

【請求項6】 繊維の長さが直径より最高10³倍大きい、または長さが直径より最高10³～10⁴倍大きい長い連続繊維である、請求項1～5のいずれか1項記載の複合材料。

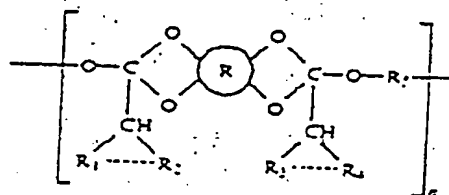
【請求項7】 マトリックス材料がアクリル樹脂、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリウレタン、ゲイ素ポリマー、ビニルポリマー、ハロゲン化炭化水素、たとえばテフロン、ナイロン、タンパク様材料、ならびにそれらのコポリマーおよび組合わせから、好ましくは多官能性ケテンアセタールとポリオールとの反応により形成されるポリオルトエステル、たとえば次式の反復単位をもつもの：

【化1】



および

【化2】



(これらの式中のRは独立してHおよび炭化水素から選択される) から、またはポリラクチド(DL-またはL-ラクチド)、ポリ乳酸(PLA、PLLA、PDLLA)、ポリカプロラクトン(PCL)、ポリグリコール酸(PGA)、ポリプロピレンフマレート、ポリカーボネート、たとえばポリメチルカーボネートおよびポリトリメチレンカーボネート、ポリイミノカーボネート、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリオキサレート、たとえばポリ(アルキレン)オキサレート、ポリアミド、たとえばポリエステルアミド、およびポリアンヒドリド、ならびにそれらのコポリマーおよび組合わせ、特にポリ(DL-ラクチド-c-ο-グリコリド)(DL-PLG)、ポリ(L-ラクチド-c-ο-グリコリド)、ポリヒドロキシブチレートおよびポリヒドロキシバレレートのコポリマーから選択される、請求項1~6のいずれか1項記載の複合材料。

【請求項8】 マトリックスが脂肪族ポリエステル、好ましくはポリ-ε-カプロラクトンならびに/あるいはその生体適合性誘導体および/または類似体から選択される、請求項7記載の複合材料。

【請求項9】 繊維強化材がセラミックス、たとえばβ-リン酸三カルシウムおよび無リン酸-カルシウムアルミニウム(Ca-Al)、バイオガラス、たとえばガラス状のリン酸カルシウム、メタリン酸カルシウム(CMP)およびメタリン酸ナトリウムカルシウム(CSM)、混合物状のシリカ、酸化ナトリウム、酸化カルシウムおよび五酸化リン、縫合材料、ならびに請求項8記載のいずれ

かの高分子材料、好ましくはホスフェートおよび／またはポリグリコリド、たとえばポリグリコール酸（PGA）および／またはポリラクチド、たとえばポリ乳酸（PLA）および／またはコポリマー（ビクリルメッシュ）、ポリジオキサノン（PDS）および／または生体吸収性ガラスから選択される、請求項1～8のいずれか1項記載の複合材料。

【請求項10】 請求項1～9のいずれか1項記載の造形複合材料を製造するための、造形プレフォームおよび／または組成物。

【請求項11】 前記に定めた造形プレフォームを入手し、前記に定めた樹脂を含浸させ、同時にそれを加工することを含む、請求項1～9のいずれか1項記載の造形複合材料を製造する方法。

【請求項12】 型が、鋼、アルミニウムまたは原型用具として適する成形性型材料で構築され、所望により、ろう、ポリビニルアルコール、シリコン系物質から選択される離型剤で被覆されるか、あるいはPTFEから機械加工される、請求項11記載の方法。

【請求項13】 重合が加熱によるか、あるいは組成物中に存在するかまたは *in situ* で添加されてもよい開始剤または触媒の添加による、請求項11または12記載の方法。

【請求項14】 重合が有機金属触媒を用いるカチオン重合である、請求項13記載の方法。

【請求項15】 医療用インプラントとして使用するのに適した、熱可塑性マトリックスおよび繊維を含む造形複合材料であって、複合材料が、それぞれ残留多孔質マトリックスまたは残留繊維の形状を含む中間造形構造体を経て分解するのに適した、繊維に対するマトリックスの分解の差を特徴とし、複合材料が、目的とする治癒または再建の部位に従ってそれぞれ分解したマトリックスまたは繊維が形成する空隙全体に好ましい細胞タイプの一次増殖が行われるように選択される、造形複合材料。

【請求項16】 繊維が、細胞、血管などの内植のための空隙構造体を生成する手段、または細胞の付着および増殖のための残留足場を生成する手段を含む、請求項15記載の複合材料。

【請求項17】 一次増殖のための細胞が骨、軟骨、組織などの細胞から選択され、部分分解した複合材料内に、生存する骨もしくは軟骨などの支持構造体または生存血管構造体が形成され、これは機能性生存系として全体的に統合するための残りの細胞タイプがさらに増殖するのに適したものである、請求項15または16記載の複合材料。

【請求項18】 マトリックスと繊維材料の化学組成が、材料の性質もしくはその分子量、または分解速度に影響を与える他の特性に関して異なる、請求項15～17のいずれか1項記載の複合材料。

【請求項19】 マトリックスまたは繊維が材料の組合わせを含み、これによりマトリックスおよび／または繊維の内部およびそれらの間の両方において分解の差を示す、請求項15～18のいずれか1項記載の複合材料。

【請求項20】 骨または軟骨などの再建のために移植することを目的とする場合はマトリックスが最初に分解するように選択され、あるいは軟組織、筋肉などの再建のために移植することを目的とする場合は繊維が最初に分解するように選択される、請求項15～19のいずれか1項記載の複合材料。

【請求項21】 繊維が、目的とする血管／筋肉、または骨／軟骨の構築を促進するのに特に適した、目的とする空隙または残留構造物を提供するように選択される、請求項15～20のいずれか1項記載の複合材料。

【請求項22】 適切な治療剤、好ましくは抗生物質および／または増殖促進薬および／またはビタミン補給剤を、被覆または結合または包埋または含浸した、請求項1～9または15～21のいずれか1項記載の造形複合材料。

【請求項23】 選択された宿主細胞および／または適合性ドナー細胞の集団、好ましくは骨由来および／または軟骨由来および／またはコラーゲン由来の細胞を、被覆または結合または包埋または含浸した、請求項1～9または15～22のいずれか1項記載の複合材料。

【請求項24】 外科的再建に際しインプラントとして使用するための、好ましくは、固定、強化および欠損部の充填の目的で、頭蓋、顎顔面および整形外科から選択される骨の再建外科手術あるいは軟骨および／またはメニスカスの再建外科手術に使用するための、請求項1～9または15～23のいずれか1項記

載の造形複合材料。

【請求項25】 細胞、誘導タンパク質、治療用物質などの含浸によるバイオエンジニアリング手法を用いたインビボ組織産生の鑄型として使用するための複合材料であって、複合材料を次いで生存宿主、たとえば人体もしくは動物体またはその一部に導入し、その後、部分的または実質的に含浸および／または分解した状態の複合材料を採集し、そして再建外科手術の部位に再移植するのに適したものにした、請求項24記載の複合材料。

【請求項26】 移植が生細胞の付着および増殖のために筋肉内へ行われる、請求項24または25記載の複合材料。

【請求項27】 請求項1～9または15～26のいずれか1項記載の複合材料を含む造形品の製造方法であって、設定されたサイズ、形状および構造のもの、たとえばプレート、ねじ、リベットその他の固定用具を三次元鑄型に従って作成し、その鑄型は移植のために選択した造作または領域の三次元イメージを作成することにより得られ、前記に定めた型を形成し、前記に定めた複合材料を調製するための繊維およびマトリックスを選択し、型に有効な量および配置で繊維を導入することにより繊維プレフォームを用意し、前記に定めたマトリックスおよび触媒を注入し、そしてそれを加工し、次いで型を取り除くことを含む方法。

【請求項28】 下記を含む、請求項27記載の方法：

(i) 患者の選択された造作または領域、理想的には交換および／または再構築すべき造作または領域と相補的または対称的な造作または領域の医療イメージング法により得られる、複数の座標により形状が決定された三次元イメージを作成し；

(i i) 医療イメージング法により収集したデータを翻訳システムへ送り、これによりそれらのデータを解釈して情報を作成し、型を形成するための迅速原型別システム、一般に立体リソグラフィーシステムへこの情報を伝達することにより、患者に特定された注文生産器具を作成し；

(i i i) 適切な量の前記に定めたマトリックス樹脂、好ましくはカプロラクトンならびに／あるいはその生体適合性誘導体および／または類似体；ならびに繊維、好ましくは長い、または特定方向に連続した、繊維強化材；ならびに触媒

および／または開始剤を、*in situ*重合に好ましい条件下で型に導入することにより、製品を特定のサイズおよび形状に液体成形し；

(iv) この複合材料を適切な手段で硬化させ；

(v) 硬化した造形品から型を取り除き；そして所望により

(vi) 被移植者に導入するために造形品を適切な手段で調製する。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、特に外科的処置、たとえば外科的移植ならびに骨の固定、表面再形成および強化処置（これらに限定されない）に使用するための、生体適合性（*biocompatible*）かつ生分解性複合材料、その製造および／または調製に関する。さらに、複合材料が比較的剛性かつ耐衝撃性であり、かつ一方では有利に生分解性であるので、本発明が消費財、包装、貯蔵および輸送の補助材の分野で他の用途をもちうることは理解されるであろう。

【0002】

合成による永久的な移植材料、たとえばアクリルポリマー、シリコーンエラストマー、セラミックポリマー複合材料、ポリメチルメタクリレート、ポリエチレンおよび多孔質PTFE-カーボン繊維複合材料を用いた例は多数あるが、外傷発生および外科手術による骨欠損部の再建（*reconstruction*）は、大部分は自己（宿主）骨または同種（ドナー）骨の適切な供給に依存している。骨自己移植片は骨欠損部の修復のために最良の移植材料であると広く考えられている。これは単に、拒絶の可能性や付随する免疫問題が少ないという理由からである。しかし自己骨は宿主自身の身体の一部から採取しなければならないので、移植に使用できる自己骨の量は限られる。さらに、採取手術自体が術後合併症のリスクをもち、特にその個体が重篤な外傷を受けたばかりであれば、場合によってはこのリスクの方が所期の処置自体より大きいことがある。

【0003】

一般的な採取部位には、腸骨稜、脛骨、腓骨および大転節の骨材料が含まれる。骨自体に少なくとも2つの異なるタイプがあり、骨タイプの選択は意図する移植部位および機能に依存する。皮質骨（すなわち外層）は強度および機械的支持を得るために選択され、一方、海綿骨（すなわち、より海綿状のもの）自己移植片は格子形成および迅速な骨再生を促進するために用いられる。いずれかおよび／または両方のタイプの自己移植片が、歯周組織の修復や下顎および上顎欠損部の矯正のために口腔および顎顔面外科手術に広く用いられ、成功している。

【0004】

骨移植片が生き残り、適切な栄養素などを細胞に供給するためには、移植片の迅速かつ十分な血管形成が重要である。しかし移植材料自体が収縮し、部分的な不定のオステオン再吸収が起き、したがって新生骨の再生容量が制限されるため、自己移植骨の使用には問題が生じた。同種移植（この場合、2個体間で骨が移植される一検体を骨バンクに保存した死体から得ることが多い）骨では採取手術に伴う潜在リスクが避けられる一方、潜在的に無限の材料が預託された形で提供される点は注目すべきである。それにもかかわらず、骨の預託は時間と経費のかかる煩雑な手続き、すなわちドナーの選定、スクリーニング、調達および貯蔵を伴う複雑な方法である。さらに、クロイツフェルトーヤコブ病やエイズなどの疾病を伝達する可能性があるため、その使用によって重大な、致命的となりうる問題が生じる。同種移植片の再吸収および新生骨による置換には数年を必要とする可能性があり、非宿主骨の抗原活性は自己移植片と比較して著しい欠点である。その結果、宿主骨およびドナー骨の適切な代替品の探索が強化された。

【0005】

リン酸カルシウムのバイオセラミックスが得られることは知られており、一般にこれらは生分解性リン酸三カルシウムおよびヒドロキシアパタイト製品の形である。さらに、それらのバイオセラミックスは生体適合性、骨伝導能、および無機質化した骨マトリックスとの化学的類似性という利点を持ち、結果的に骨と直接に結合する。したがってそれらは骨移植の成功に必須の基準を大部分は満たす。しかし重要な点は、バイオセラミックスが顕著な骨形成を誘発しないらしいという点である。さらに、バイオセラミックス固有の硬さのため、それらの造形が困難であり、したがってバイオセラミックスは欠損部に合わせて造形するのが容易ではないので、動物骨格内に使用するには限界がある。さらに、剛性も治癒促進材料としては不利である。剛性プレートは骨折部位の周りに応力シールドを生じ、その結果、骨は骨折閉鎖部位のリモデリングを誘発する正常な力を受けない。骨折プレートをはずした場合、下側の骨がそれに作用する力に対処できず再骨折が起きる可能性があるため、これは重大な問題である。さらにまた、不利なことには、バイオセラミックスは修復部位に長期間、一般に1年以上留まる。

【0006】

さらに、骨の有機マトリックス／無機相／骨形成原細胞構造を複製する目的で、コラーゲン／セラミック／骨髓の混合物を用いることが知られている。しかしこのような混合物はそのペースト様性質により骨折の部分修復に有用であるにすぎず、したがって修復を要する部位に厳密かつ永久的にその材料を配置および保持するのは困難であるという点で、能力が限られる。

【 0 0 0 7 】

再吸収性の合成ポリマーインプラントは、供給の困難だけでなく、長い移植片再吸収時間および移植片との骨癒合時間という、先行技術に伴う問題の多くを克服できるであろうということは認識されている。さらに、新規インプラントは現在の診療に直ちに利点をもたらすであろう。

【 0 0 0 8 】

明らかに、現在は顔面および頭蓋ならびにそれに付随する領域の外観損傷に際し骨の再建外科手術に用いる有効な生体適合性および／または生分解性材料はない。外傷、障害、先天性または後天性奇形、および腫瘍切除に伴う顔面および頭蓋の外科手術は、骨の不連続部および／または変形領域を残す可能性がある。未処置の骨欠損部は著しい機能不能および外観損傷の原因となる可能性があり、さらに、外観損傷は精神的損傷となり、著しい個人的および／または家族的不安の原因となる可能性がある。再建外科手術は近代外科のきわめて重要な領域であり、進歩した技術で優れた結果をもたらすことができる。現在の外科処置は、組織セクションおよび／または身体欠損部を代替するために金属プレート、たとえばチタン合金、コバルトクロム合金、および彫刻したポリエチレンのほかに前記の手段で骨構造を置換することによる。しかし金属プレートの使用は医療イメージングを妨害し、その結果検査員がプレートで覆われた組織（たとえば脳）の状態を分析できないので、次第に少なくなった。プレートはプレートの後方にある組織のイメージングを確実に阻害する。さらに、骨折用金属プレートは顎顔面頭蓋や長骨の再建には理想的でない。顔面骨は繊細であるので、微小な固定ねじを必要とし、信頼性のある接合を得るという問題が付随する。顔面の幾何学的形状は複雑であるため、特に眼窩床などの領域には特殊なプレートおよび技術が必要となる。さらに、金属プレートは場合により皮膚の下に見え、かつ触れることが

できる可能性があるので、多くの場合これらのプレートを取り除かなければならない。これには、あらゆるリスクや経費を伴う2回目の手術が必要である。プレートを回収するのに必要な外科的方法は複雑で時間のかかる処置である可能性がある。他の骨の場合、プレートはルーティンに取り除かれ、罹患の原因となるのは避けられない。

【 0 0 0 9 】

プロプラスト (P r o p l a s t 、ポリエチレン)、シラスティック (S i l a s t i c 、シリコーン)、ヒドロキシアパタイトおよび生物活性ガラス顆粒を含めて、頭蓋顔面および顎顔面再建外科手術のために現在市販されているすべてのバイオマテリアルが、重大な問題をもつ。これらおよび他の材料がもつ問題には、インプラントの移動、低温腫瘍形成、色彩適合性の欠如、寸法安定性の欠如、および欠損部に“フィット”するように材料を造形するのが困難なことが含まれる。同種移植源および自己移植源から得た骨を特定の移植部位に合わせて削るのも困難であり、さらに、骨を削ると生細胞が破壊／損傷を受ける可能性がある。

【 0 0 1 0 】

顎顔面その他のタイプの骨／軟骨再建に理想的なバイオマテリアルは、多数の特性をもつであろう。それは、生体適合性でなければならず、再血管形成および細胞増殖を促進して新たな骨発生を案内するための枠組を提供することができなければならない。その材料は無菌、可撓性、貯蔵性であり、かつ手頃な価格である必要がある。それは骨形成原性タンパク質のキャリアー機構としても作用できる。初期剛性が高いため最初は集合しており、その後、治癒しつつある骨が耐力性に役立つ能力に応じて、次第に再吸収されて剛性が低下する。理想的には、その材料は複雑な造形部品に容易に加工されなければならない。これにより、患者のCT撮影データを用いて、再建外科手術を行うための厳密に注文生産したインプラントを作成する可能性が得られる。

【 0 0 1 1 】

比較的短い生体適合性—ポリエステル、たとえばポリラクチドおよびポリグリコリドの分解速度を共重合により変更できること、ならびに分子量、結晶性およ

び形態を制御できることにより、これら2材料は当然、骨修復の候補となり、かつ発生期における最も有望な材料である。しかしそれらはなお理想にはほど遠い。

【0012】

ポリ-ε-カプロラクトン(PCL)は比較的長い-ポリエステル炭化水素鎖をもつ熱可塑性プラスチックであり($T_m = 60^\circ\text{C}$)、低い弾性率をもち、このためある程度構造強化しなければ骨インプラントに使用することができない。PCLはその特性により他の-ポリエステルと比較して透過性が高く、したがってPCLは低分子量(分子量400)薬物の拡散制御送達のためのベヒクルとして利用され、避妊治療の分野で用いられている。

【0013】

米国特許第4,655,777および5,108,755号には、分解条件下での経時的な降伏強さおよび弾性率の保持を改善するためにある種の生分解性繊維で強化したPCLマトリックスを含む複合材料が開示されている。米国特許5,108,755号には、早期に安易に分解することなく、速やかに系から排除される複合材料の必要性が示されている。米国特許第4,655,777号には、強度を増大させるために長い生分解性連続繊維で強化したマトリックスが開示されている。これらの複合材料は通常の加工経路で製造される。

【0014】

しかし、前記用途に適したピン、プレートまたは注文造形インプラントの形の造形複合材料を提供する方法が求められている。これらについては既存の方法が簡便性や多能性を欠いていた。さらに、骨修復材料としての改良された性能をもつ造形複合材料が求められている。

【0015】

したがって本発明の第1目的は、移植外科手術、骨表面再生、あるいは骨折固定および/または組織の足場形成(scaffolding)に用いる生体適合性複合材料を提供することである。

【0016】

さらに本発明の他の目的は、頭蓋-顔面または顎-顔面外科手術、ある種の整

形外科手術に、たとえば骨／軟骨／メニスカスの代替として用いる生体適合性複合材料を提供することである。

【 0 0 1 7 】

さらに本発明の他の目的は、差別生分解性をもつ生体適合性複合材料を提供することである。

さらに本発明の他の目的は、移植／再建に望まれる任意のサイズまたは形状に成形できる生体適合性複合材料を提供することである。

【 0 0 1 8 】

さらに本発明の他の目的は、完全に生分解性である生体適合性複合材料を提供することである。

さらに本発明の他の目的は、各種工業においてガラス強化ポリプロピレンなどに代わる生分解性複合材料を提供することである。

【 0 0 1 9 】

本発明者らは今回意外にも、現在考慮されている造形された形での用途のための複合材料を加工するのに特殊な方法を用いることにより、加工の簡便性および製品の品質の点で卓越した結果が得られることを見出した。さらに本発明者らは、移植／再建外科手術に適し、優れた回復時間をもつ注文生産複合材料を提供するように、分解を予め定めうることを見出した。また本発明者らは、本発明の方法および製品は新規用途に適し、この技術の多能性をさらに高めることを見出した。

【 0 0 2 0 】

最も広い態様において本発明は、形状、物理的特性および分解プロフィールを予め定めるのに適合した樹脂反応射出トランスファー成形法 (resin reaction injection transfer moulding process) により造形および加工される医療用インプラントとして適する、完全に生分解性の繊維強化複合材料を提供する。

【 0 0 2 1 】

より詳細には本発明は、造形した繊維プレフォーム中で熱可塑性マトリックス前駆物質を *in situ* 加工することにより得られる、完全に生分解性の造形

した繊維強化複合材料に関する。

【0022】

インプラントとしての用途には、たとえば固定、増強および充填を目的とする頭蓋、顎顔面および整形外科手術から選択される既知の用途をいずれも含めることができる。

【0023】

新規複合材料は、複雑であってもよい任意の三次元幾何学的構造をもち、従来のバルク重合法により得られる複合材料のものに匹敵する化学的および機械的特性をもつ。好ましくは本発明の複合材料は、構築すべき領域の輪郭にフィットし、器具を固定するための、ピン、プレート、メッシュ、ねじ、リベットおよび／または注文造形インプラントの形に造形され、所望により、より広い用途のために、または治癒中の骨を支持するためのプレートおよび固定器具の製造のために、ある範囲のサイズに作成される。

【0024】

たとえば欠損部の充填を促進するための注文生産インプラントは、固定のための付属器具を含むことができる。骨または他の生体組織、たとえば軟骨の修復が考慮される。

【0025】

*in situ*加工は、繊維強化材の造形繊維プレフォーム中での、生分解性熱可塑性ポリマーマトリックスの（コ）モノマーおよび／またはオリゴマーを含む組成物からの部分重合または実質重合であり、プレフォーム中へ予め定めた繊維分布、配向および／または分量ならびに複合材料形状を維持するようにマトリックスが注入される。

【0026】

前記に定めた造形繊維プレフォームは、ポリマーまたはポリマー前駆物質を含浸させて不規則な形状をもつ複合材料を得るのに適した用具、型などの中に、繊維を任意に分布させたものであってよい。造形繊維プレフォームは、予め定めた規則的、不規則、またはプロファイル状の繊維分布を可能にするものであることが好ましい。

【 0 0 2 7 】

繊維は、目的とする機械的特性を得るように選択された長さおよび方向性をもつ、任意の天然または合成による、ばらの、整列した、編まれた、または織られた材料または布帛 (f a b r i c) であってよい。中程度の耐力強度が要求されるにすぎない場合は、長さが直径より最高 10^3 倍大きい短繊維を使用できる。または高い耐力強度が要求される場合は、長さが直径より最高 $10^2 \sim 10^4$ 倍大きい長い連続繊維を使用できる。

【 0 0 2 8 】

i n s i t u 加工した組成物は、繊維強化材およびマトリックスにより得られる弾性率 (m o d u l u s) および強度の点で卓越した特性を損なうことなく、造形複合材料を得るための精度、取扱いや造形の容易さおよび簡便性を提供することが見出された。この組成物はさらに、たとえば高分子量、高粘度のポリマーを用いた場合の繊維の含浸の容易さに関する問題を考慮せずに、要求される分解プロフィールに適した目的分子量のポリマーマトリックスが得られるように選択できる。

【 0 0 2 9 】

好ましくは複合材料は、有効量の液体または固体 (コ) モノマーおよび／またはオリゴマーと密に混合した、前記に定めた連続繊維または長繊維の造形繊維プレフォームを含む組成物の i n s i t u 重合により得られる。

【 0 0 3 0 】

本発明の組成物は、制御分解または差別分解による新規様式で生体適合性および細胞増殖性に調整した高品質、高強度のインプラントを提供できるので、目的用途に理想的に適することも認められた。

【 0 0 3 1 】

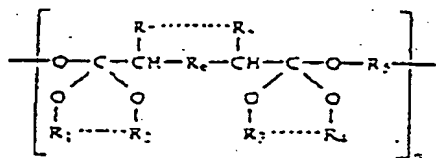
ポリマーマトリックスおよび繊維は、目的特性をもつ任意の生分解性、生体適合性ポリマー、バイオガラスなどを含むことができる。適切な材料は、米国特許第 5, 108, 755 号、第 4, 655, 777 号、第 5, 674, 286 号、国際特許出願公開第 W O 95 / 07509 号に開示されており、それらの内容を本明細書に援用する。

【 0 0 3 2 】

特に、マトリックス材料はアクリル樹脂、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリウレタン、ケイ素ポリマー、ビニルポリマー、ハロゲン化炭化水素、たとえばテフロン、ナイロン、タンパク様材料、ならびにそれらのコポリマーおよび組合わせから選択できる。たとえば、マトリックスは多官能性ケテンアセタールとポリオールとの反応により形成されるポリオルトエステル、たとえば次式の反復単位をもつもの：

【 0 0 3 3 】

【化3】

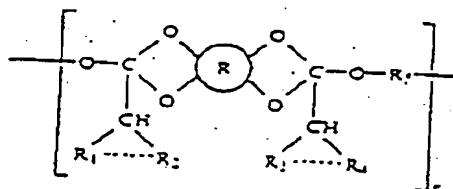


【 0 0 3 4 】

および

【 0 0 3 5 】

【化4】



【 0 0 3 6 】

(これらの式中のRは独立してHおよび炭化水素から選択される) から、またはポリラクチド(DL-またはL-ラクチド)、ポリ乳酸(PLA、PLLA、PDLLA)、ε-カプロラクトン、ポリカプロラクトン(PCL)、ポリグリコール酸(PGA)、ポリプロピレンフマレート、ポリカーボネート、たとえばポリメチルカーボネートおよびポリトリメチレンカーボネート、ポリイミノカーボネート、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリオキサレート、たとえばポリ(アルキレン)オキサレート、ポリアミド、たとえばポリエ

ステルアミド、およびポリアンヒドリド、ならびにそのコポリマーおよび組合わせ、特にポリ(DL-ラクチド-co-グリコリド)(DL-PLG)、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)、ポリヒドロキシブチレートおよびポリヒドロキシバレレートのコポリマーから選択できる。

【 0 0 3 7 】

好ましくは、マトリックスは脂肪族ポリエステル、たとえばポリ-ε-カプロラクトンならびに／あるいはその生体適合性誘導体および／または類似体から選択される。

【 0 0 3 8 】

特に、繊維強化材は多数の適切な合成および／または天然繊維から選択される。これらは、セラミックス、たとえばβ-リン酸三カルシウムおよび／または無リン酸-カルシウムアルミニウム(Ca-Al)、バイオガラス、たとえばガラス状のリン酸カルシウム、メタリン酸カルシウム(CMP)およびメタリン酸ナトリウムカルシウム(CSM)、混合物状のシリカ、酸化ナトリウム、酸化カルシウムおよび五酸化リン、縫合材料、ならびに前記高分子材料から選択される。たとえば繊維は、ホスフェートおよび／またはポリグリコリド、たとえばポリグリコール酸(PGA)および／またはポリラクチド、たとえばポリ乳酸(PLA)および／またはコポリマー(ビクリルメッシュ(Vicryl mesh))、ポリジオキサノン(PDS)および／または生体吸収性(bioabsorbable)ガラス(その著しい強化作用だけでなく、それは酸性の分解副生物に対する緩衝剤としても作用しうるので、好ましい)などから選択される。繊維の長さが直径より最高10³~10⁴倍大きい場合に格別な利点が見られる。

【 0 0 3 9 】

好ましい態様において本発明は、ポリカプロラクトンならびに／あるいはその生体適合性誘導体および／または類似体、あるいはその前駆物質；ならびに長い、または一定方向に連続した繊維強化材を含む、造形複合材料を提供する。

【 0 0 4 0 】

他の態様において本発明は、前記に定めた造形複合材料の製造のための、造形プレフォームおよび／または組成物を提供する。

他の態様において本発明は、前記に定めた造形プレフォームを入手し、前記に定めた樹脂を含浸させ、同時にそれを加工することを含む、前記に定めた造形複合材料の製造方法を提供する。

【 0 0 4 1 】

本発明の複合材料は、改変した樹脂トランスファー成形法を用いる重合により得ることが好ましい。樹脂トランスファー成形法 (R T M) は、熱硬化性樹脂に普通に用いられる複合材料製造方法である⁽¹⁾。乾燥繊維プレフォームを収容した用具キャビティに反応性液体樹脂を注入する。樹脂は繊維束を湿潤させ、内部へ浸透し、硬化すると熱硬化複合材料が生成する。

【 0 0 4 2 】

R T M を、前記のように P C L などの生体適合性、生分解性ポリマーマトリックスの製造方法として調整することが好ましい。新規方法によれば、複雑な形状の生体吸収性複合材料を製造することができる。好ましくは、繊維の分量や方向を制御する。低圧法は経済的な軽量の用具や注入装置を必要とするにすぎず、従来の射出成形用具および機械に普通の経費をかけずに、熱可塑性成分を製造できる。

【 0 0 4 3 】

前記に定めたプレフォームを作成するための型は、複合材料の製造に用いる加工温度より高い耐熱性をもつ任意の望ましい天然材料または合成材料で構築できる。型の構築に適した材料には、鋼、アルミニウムなどが含まれ、これらは当技術分野で既知の離型剤 (r e l e a s e a g e n t) 、たとえば、ろう、ポリビニルアルコール、シリコン系物質などで被覆されてもよい。あるいは離型性をもつ材料で型全体が構築され、たとえば P T F E から機械加工される。

【 0 0 4 4 】

型は、予備成形した繊維束などに樹脂を注入するのに適した任意の望ましい構造のものであってよい。型は、たとえば機械加工したキャビティをもつ部分、ならびに樹脂を導入し、揮発性成分を離脱させ、過剰の樹脂を放出するための入口および出口をもつ部分を含むことができる。

【 0 0 4 5 】

複合材料は、適切な手段、好ましくは加熱、または開始剤もしくは触媒の添加（これらは組成物中に存在するかまたは *in situ* で添加されてもよい）による重合によって得ることができる。

【 0 0 4 6 】

たとえば PCL を含む複合材料は、たとえば有機金属触媒（たとえば有機亜鉛、好ましくはジエチル亜鉛）を用いるカチオン重合により得るのが適切である。触媒は、反応性基、たとえばカプロラクトン上のカルボニルと協調し、結合を開裂させてカチオンを形成し、次いでこれが他のカプロラクトンに付加してポリマー鎖がさらに成長するように調整できる。この方法で、高分子量および狭い多分散度（ < 2 ）をもつ十分に規定されたポリマーが得られる。またこの方法では分枝がないので、より高い結晶化度およびより高い T_m が得られ、したがって卓越した材料特性が得られる。これらは生分解プロセスにさらに適すると考えられる。

【 0 0 4 7 】

前記のように低圧で軽量の用具を用いて実施できる方法は、直ちに使用するために小規模または卓上型の成形ユニットを用いて非工業的に造形複合材料を製造するように調整できるのが、格別の利点である。これにより、前もって製造業者に注文する必要性がなくなる。これは、造形複合材料を 1 回限りの製品として製造するという点で明らかな利点をもつ。

【 0 0 4 8 】

本発明者らは意外にも、PCL は骨芽細胞との生体適合性が高いことを見出した。さらに、バルク加水分解により分解してモノマー成分になり、材料が突然破壊されて大量の分解生成物が生成し、周囲の pH を低下させ、身体の炎症反応／異物反応を生じる傾向のある大部分の生分解性ポリマーと異なり、PCL は表面が生分解する。これは、生分解中に骨細胞の迅速な置換および骨のリモデリングが有利に行われうる現象である。一般に骨芽細胞はマトリックス中へ浸透し、繊維の周りに骨が形成され、したがってインプラントが良好に結合し、生物学的および機械的統合性が維持される。さらに、PCL を長繊維複合材料におけるマトリックスとして使用することは、マトリックスの分子量ならびに繊維の配向およ

び分量を変更することにより機械的特性や分解性を注文に合わせるのに重要な展望を与えるにちがいない。

【 0 0 4 9 】

本発明はまた、長繊維で強化されているPCLマトリックスの方がより遅い速度で差別的に生分解し、このため骨リモデリング中に骨芽細胞がPCLマトリックス内へ移行し、繊維の周りに骨マトリックスを形成することができ、こうして生物学的小よび機械的統合性が維持されるという所見に関連する。結果的には、観察されたマトリックス材料の優先的な生分解により、骨芽細胞が浸透して骨細胞に分化し、長繊維の周りに増殖する。繊維自体は、骨が実質的に形成されて再増殖した後によろやく生分解する。したがって、全体が生分解性である長繊維複合材料の開発により、成分間の分解速度の差で2段階の分解を起こさせることができ、これにより一方がまず分解して他方の空隙または足場(scaffold)構造が残り、これが後段階で吸収される。

【 0 0 5 0 】

本発明の他の態様においては、任意の望ましい慣用法または非慣用の方法により得られる、医療用インプラントとして使用するのに適した、熱可塑性マトリックスおよび繊維を含む造形複合材料であって、複合材料が、それぞれ残留多孔質マトリックスまたは残留繊維形状を含む中間造形構造体を経て分解するのに適した、繊維に対するマトリックスの分解の差を特徴とし、複合材料が、目的とする治癒または再建の部位に従って、それぞれ分解したマトリックスまたは繊維が形成する空隙全体に好ましい細胞タイプの一次増殖が行われるように選択される、造形複合材料が提供される。

【 0 0 5 1 】

この態様の本発明によれば、繊維は当技術分野で知られているように複合材料中で強化増強のためだけでなく、細胞、血管などの内植のための空隙構造体を生成する手段、または細胞の付着および増殖のための残留足場を生成する手段としても考慮される。

【 0 0 5 2 】

したがって複合材料は、骨、軟骨、組織などの細胞から選択される細胞が、部

分分解した複合材料内に一次増殖して、生存する骨もしくは軟骨などの支持構造体または生存血管構造体を形成し、これは機能性生存系として全体的に統合するための残りの細胞タイプがさらに増殖するのに適したものとなるように、適切に選択される。

【 0 0 5 3 】

本発明の差別分解性複合材料は、持続的な機械的強度および意図した優先分解機構を提供し、複合材料マトリックス内に骨または血管がそれぞれ形成された後により早くマトリックスまたは繊維が分解する。

【 0 0 5 4 】

この態様の本発明によれば、マトリックスと繊維材料の化学組成が、材料の性質もしくはその分子量、または分解速度に影響を与える他の特性に関して異なる。マトリックスまたは繊維は、さらに材料の組合わせを含み、これによりマトリックスおよび／または繊維内およびその間の両方で、分解の差を示す。材料の分解速度は当技術分野で既知の手段により決定でき、希望する差をもつ各材料を選択できる。材料を分解速度の低、中および速に従って分類するのが好都合であり、これにより、意図する用途に望ましい物理的、機械的および化学的特性と共に適切な分解速度をもつ材料を選択できる。

【 0 0 5 5 】

マトリックスまたは繊維のいずれかを最初に分解するように調整し、他方を次に分解するように調整することができる。骨または軟骨などの再建のために移植することを目的とする場合は、マトリックスが最初に分解するように選択するのが好ましい。軟組織、筋肉などの再建のために移植することを目的とする場合は、繊維が最初に分解するように選択するのが好ましい。

【 0 0 5 6 】

目的とする血管／筋肉、または骨／軟骨の構築を促進するのに特に適した、目的とする空隙または残留構造物を提供するように、繊維の性質を選択することもできる。たとえば、平行に整列した長い連続繊維の繊維プレフォームは、整列していない短繊維のフェルトまたは編成もしくは織成マットの場合と異なる空隙または残留構造物を形成するであろう。これらは、生存構造を模倣して、または生

存構造が最も効率的に樹立できる足場を提供するように、個々に選択できる。

【 0 0 5 7 】

前記に定めた造形複合材料は、適切な治療剤を、被覆または結合または包埋または含浸してもよい。好ましくは治療剤は、移植、増殖および硬化性組成物の取込みを補助する抗生物質および／または増殖促進薬および／またはビタミン補給剤である。

【 0 0 5 8 】

前記に定めた造形複合材料は、選択された宿主細胞および／または適合性ドナー細胞の集団を、被覆または結合または包埋または含浸してもよい。好ましくは細胞は、骨由来および／または軟骨由来および／またはコラーゲン由来である。それらの細胞の選択は、意図する移植部位に依存する。それらの細胞を含有させるのは、移植部位における移植、増殖および硬化性組成物の取込みを補助するためである。

【 0 0 5 9 】

さらに本発明者らは、医療イメージング、および複合材料を正確な寸法の外科手術用造作構造体にする液体成形を用いて、インプラントの幾何学的形状を患者に厳密に合わせる手段を発明した。

【 0 0 6 0 】

本発明の他の態様によれば、外科的再建に際しインプラントとして使用するための造形複合材料が提供される。理想的には、前記インプラントは顔面および／または頭蓋などの骨の再建外科手術あるいは軟骨および／またはメニスカスの再建外科手術に使用するためのものである。

【 0 0 6 1 】

本発明の複合材料の使用が顔面および頭蓋などの身体領域での使用に限定されるのではなく、外科的再建を要する骨格および／または軟骨および／またはメニスカスをもつ動物またはヒトの身体のいかなる部分にも使用するものであり、したがって本明細書に述べた例が本発明の範囲を限定するものでないことは、外科的再建の専門家に理解されるであろう。さらに、再建外科手術が美容外科手術および審美目的の外科手術をも包含することは理解されるであろう。

【 0 0 6 2 】

本発明の複合材料に、さらに前記に定めた細胞を含浸させてもよい。

他の態様において複合材料は、当技術分野で既知のバイオエンジニアリング手法を用いたインビボ組織産生のための鋳型として使用できる。この態様において、含浸は前記に定めた細胞、誘導タンパク質、治療用物質などにより行うことができ、その際、複合材料を生存宿主、たとえば人体もしくは動物体またはその一部に導入し、その後、部分的または実質的に含浸および／または分解した状態の複合材料を採集し、そして再建外科手術の部位に再移植するのに適したものにする。

【 0 0 6 3 】

生細胞の付着および増殖のために筋肉内へ移植を行い、次いで最終外科手術時に（たとえば頭蓋、顎顔面、整形外科手術など、前記に定めた外科手術に際し）採集して、骨、軟骨などを得ることができる。

【 0 0 6 4 】

本発明のさらなる態様によれば、造形品の製造方法であって、設定されたサイズ、形状および構造のもの、たとえばプレート、ねじ、リベットその他の固定用具を三次元鋳型に従って作成し、その鋳型は移植のために選択した造作または領域の三次元イメージを作成することにより得られ、前記に定めた型を形成し、前記に定めた複合材料を調製するための繊維およびマトリックスを選択し、型に有効な量および配置で繊維を導入することにより繊維プレフォームを用意し、前記に定めたマトリックスおよび触媒を注入し、そしてそれを加工し、次いで型を取り除くことを含む方法が提供される。

【 0 0 6 5 】

本方法は、好ましくは下記を含む：

患者の選択された造作または領域、理想的には交換および／または再構築すべき造作または領域と相補的または対称的な造作または領域の医療イメージング法により得られる、複数の座標により形状が決定された三次元イメージを作成し；

(i . i) 医療イメージング法により収集したデータを翻訳システムへ送り、これによりそれらのデータを解釈して情報を作成し、型を形成するための迅速原型

別 (p r o t o t y p i n g) システム、一般に立体リソグラフィシステムへこの情報を伝達することにより、患者に特定された注文生産器具を作成し；

適切な量の前記に定めたマトリックス樹脂、たとえばカプロラクトンならびに／あるいはその生体適合性誘導体および／または類似体；ならびに前記に定めた繊維、たとえば長い、または特定方向に連続した、繊維強化材；ならびに触媒および／または開始剤を、マトリックスの i n s i t u 重合に好ましい条件下で型に導入することにより、製品を特定のサイズおよび形状に液体成形し；

(i v) この複合材料を適切な手段で硬化させ；

(v) 硬化した造形品から型を取り除き；そして所望により被移植者に導入するために造形品を適切な手段で調製する。

【 0 0 6 6 】

この方法では、触媒を添加したカプロラクトンモノマーを用具キャビティに注入して、PCLの試験ブロックを製造する。種々の分子量の試験体を製造し、この i n s i t u 重合材料の物理的特性および生体適合性を市販のPCLと比較する。γ殺菌の効果も調べた。これがこのようなインプラントに用いられる可能性が最も高い殺菌法だからである。頭蓋顔面骨細胞 (C F C) に由来する骨細胞を含む細胞培養系を用いて、PCL材料の生体適合性を評価した。最後に、ポリ乳酸／ポリグリコール酸 (P L A / P G A) コポリマーから作成した編成および織成ピクリルメッシュの両方を用い、この i n s i t u 重合法により、全体が生分解性である長繊維強化複合材料を製造した。

【 0 0 6 7 】

以下に図面を参照して本発明を説明するが、これは例示にすぎない。

材料および方法

硬化性組成物のモデリング

図1には、個体の顔面 (1) を示す。その領域2Aが外科処置すべき造作または領域である。領域2Bは相補的な造作または領域であり、一般には処置すべき造作または領域と対称的である。インプラントの幾何学的形状を患者に近似させるために、たとえばCT、および／またはMRI、および／またはNMR (またはMRI) スキャナーを用いる医療イメージング (3) により、相補的な造作ま

たは領域の三次元データを得る。相補的な造作または領域がない場合、あるいは適切でない場合、適合するイメージまたは平均的イメージから得たデータを本発明の作業に使用できる。所望により、医療イメージングデータは適切な側のイメージが得られるように鏡像形成したものであってもよい。

【 0 0 6 8 】

次いでこの医療イメージデータを矢印Bに沿って常法により処理して、迅速原型別(4)のための適正な形のデータを得る。迅速原型別は、液体成形のための型を直接または間接に作成できる手段である。この方法は本発明の範囲を限定するためのものではなく予備成形した型(5)を作成する手段を提示するにすぎないことは、インプラント製造分野の専門家には理解できるであろう。プロセスDに従って、合成繊維および/または天然繊維のプレフォームが適切な量のカプロラクトンと共に装入された閉鎖型(5)を、次いで*in situ*重合操作する(6)(このプロセスについては後記説明に詳述する)。重合およびポリカプロラクトン材料の硬化後、プロセスEに従って型を取り外し、造形品(7)を得る。これを適宜、ばり取りおよび調製した後、プロセスFに従って個体の顔面(1)の適切な位置に移植する。

【 0 0 6 9 】

この方法において、本発明方法は多数の統合された工程を必要とするが、その厳密な性質は本発明の範囲を限定するためではなく、本発明の複合材料から移植用造形品を得るための方法および手段の例を示すためであることは明らかである。

【 0 0 7 0 】

より広い用途のために、一連のサイズの型を用いて、前記に定めたある範囲の予備成形インプラント、プレート、固定器具などを得ることができる。

ポリカプロラクトンの *in situ* 重合

モノマーの調製

ε-カプロラクトンモノマー(ソルベイ・インテロックス(Solvay Interox)、英国ウィドネス)を、粉碎したばかりの水素化カルシウム上で減圧蒸留により精製した。反応装置の概略を図2に示す。モレキュラーシーブ上

で乾燥させた蒸留カプロラクトンモノマーを、テフロン羽根攪拌機、乾燥窒素ガス入口、熱電対探針、ゴム隔膜付きの入口および出口パイプを備えた500ml容丸底五つ口フラスコに装入した。周辺ニトリルOーリングシール付きの機械加工PTFE方形キャビティ型が出口パイプとインライン接続し、型の出口は真空ポンプに接続している。低分子量 (M_w 4000) の粉末PCL (キャパ (Capa) 240、ソルベイ・インテロックス) に含有させた1, 4-ブタンジオール形の開始剤を、表1に詳述するように目的分子量を得るのに必要な量で添加した。

【0071】

ポリマーおよび複合材料の製造

混合物を油浴で80℃に加熱し、窒素下で2時間攪拌した。500ppmのジエチル亜鉛 ($(C_2H_5)_2Zn$) 触媒をトルエン中15重量%溶液として隔膜付き入口から注射器で添加し、次いで直ちに30秒間激しく攪拌した。その間、モノマーをガス抜きするために、型キャビティおよび反応器を0.2バール (絶対) に排気した。攪拌を止め、さらに30~60秒間のガス抜き後、反応器内の圧力を周囲圧力にまで高め、型入口チューブをモノマー内へ押し下げ、窒素圧を用いて触媒添加モノマーを型キャビティに注入した。キャビティが満たされた時点で入口および出口パイプをクランプで閉じ、型をオープン内で120℃に18時間加熱した。最後に型を室温にまで放冷し、重合PCL成形品を型から取り出した。2つの型を用い、1つ (キャビティ寸法24.0×13.0×3mm) は引張試験体および生体適合性試験体用の材料を製造するのに使用し、小さい方の1つ (8.0×3.0×3mm) は複合材料試験体の製造に使用した。型キャビティに合わせて切断した編成または織成ビクリルメッシュ (ポリグラクチン (polyglactin) 910、エチコンから、エディンバーグ) 12層からなる繊維プレフォームを、モレキュラーシーブ上、120℃で12時間乾燥させた。編成材料はこの温度では変形する傾向があるので、アルミニウムプレートに挟んで乾燥させた。

【0072】

比較試料の作成

PCL (CAPA 650、ソルベイ・インテロックス) を3mm厚さの圧縮成形シートとして得た。これは公称Mn 50,000の市販PCLであり、本発明の*in situ*加工法で調製した試料と比較するための基準材料として用いられた。

【 0 0 7 3 】

PCLシートを高速フライカッターで40×10×3mmの方形ストリップ試験体に機械加工することにより、引張試験体を作成した。直径10×3mmの円形パンチで、生体適合性試験用のディスク試験体を作成した。引張試験および生体適合性試験両方の試験体を照射線量27.8kGyの γ で殺菌した。

【 0 0 7 4 】

上記に関し、下記の方法はカプロラクトンの*in situ*重合に用いた方法をまとめたものである：

(i) 乾燥した合成および／または天然繊維のプレフォームを必要な長さおよび／または幾何学的形状に構築し、型に入れる；

(ii) 繊維の融点／分解点より低い適切な温度に型を加熱し、乾燥窒素などでパージする；

(iii) カプロラクトンモノマーまたはオリゴマーを適切な無水塩、たとえば水素化カルシウム上で減圧蒸留して、不純物を除去する；

(iv) カプロラクトンモノマーを減圧下で特定の温度に加熱して、同伴した空気を除去する；

(v) 窒素でパージした容器内で、化学量論的量の適切な開始剤（たとえば1,4-ブタンジオール）および適切な触媒（たとえばトルエン中のジエチル亜鉛）50～250ppmを、乾燥および窒素パージした注射器により添加し、十分に混合する；

(vi) 蠕動ポンプおよび十分に乾燥させたシリコンチューブを用いて、生分解性繊維のプレフォームを入れた排気済みの型に反応混合物を送入する。充填した時点で入口と出口をシールし、重合が行われるまで適切な期間、100～140°に加熱する（一般的な時間は5時間であると思われる）；

治療および／または移植に使用する前に、成形品をばり取りし、整える。

【 0 0 7 5 】

測定

分子量分布を調べるために、ゲル透過クロマトグラフィー（GPCポリマー・ラボラトリーズ）を行った。ポリスチレン狭域標準品で検量した混合Dカラム（ポリマー・ラボラトリーズPS-1）を、移動相としての5 mLクロロホルムに溶解したポリマー100 mgと共に用いた。

【 0 0 7 6 】

クリップオン電気伸び計を用いるインストロン1195引張試験機で引張弾性を測定した（ゲージ長さ10 mm、5 kN荷重セル、およびクロスヘッド速度1 mm/分）。

【 0 0 7 7 】

パーキン-エルマーシステム2000 FT-IR分光計を用いて、反射赤外分光分析を行った。

試料および比較試料の ^1H NMRを、 CDCl_3 中、ブルーカー300 MHz FT-NMRにより、内標準としてテトラメチルシランを用いて記録し、材料の電子構造によりそれらの類似性を比較した。

【 0 0 7 8 】

示差走査熱量測定（DSC）を用いてPCL試験体の融解温度（ T_m ）および結晶化度を測定した。インジウムで検量したデュボン・インスツルメンツ910 DSCを、開始温度 -80°C 、加熱速度 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ で用いた。

【 0 0 7 9 】

生体適合性試験

細胞培養

頭蓋顔面骨芽細胞様細胞（CFC）を14カ月齢の女性の頭蓋骨断片から得た。この方法はRobey and Termaine⁽¹⁾が記載したものに基づく。骨断片を小片に切断し（直径5 mm以下）、無菌リン酸緩衝塩類溶液（PBS）中ですすいで血液や細胞屑を除去し、次いで直径3.5 mmのプラスチック製組織培養皿（ファルコン（Falcon）、ベクトン・ディッキンソン・ラボウェア、米国ニュージャージー州フランクリン・レイクス）に接種した。10%ウ

シ胎仔血清 (F B S) 、 1 % L - グルタミン、 1 % 非必須アミノ酸 (N E A A) 、 2 % ヘベス緩衝液、 2 % ペニシリン / ストレプトマイシン (すべてギブコ、 英国ペイズリー) 、 150 μ g / l L - アスコルビン酸 (シグマ、 英国ブーレ) および 1 μ g / m l フンギゾン (F u n g i z o n e 、 ギブコ) を補充した完全ダルベッコ改変イーグル培地 (D M E M) 中、 5 % C O₂ 加湿雰囲気において 37 °C でインキュベートして骨片を培養した。骨片培養物を毎日スクリーニングし、 培地を 2 日毎に交換した。

【 0 0 8 0 】

数日後、骨片の端の周りに骨細胞シームが形成され、次いで細胞が組織培養プラスチックに付着し、広がり始めた。2 ~ 3 週間以内に、単独で培養するのに十分な骨細胞が骨片から増殖した。骨片を培地から取り出し、P B S 中 0 . 0 2 % トリプシン / 0 . 0 3 % コラゲナーゼ中で消化し、連続回転させながら 37 °C で 20 分間インキュベートした。骨片を捨て、上清を 1200 r p m で 5 分間遠心して、細胞ペレットを得た。次いでこれを D M E M に再懸濁し、再遠心してトリプシン / コラゲナーゼ溶液を除去した。得られた細胞ペレットを再懸濁し、25 c m³ のプラスチック製組織培養フラスコ (ファルコン) で再び培養した。細胞を集密状態まで増殖させ、次いで P B S 中 0 . 0 2 % トリプシン / 0 . 1 M ヘベスにより継代した。形態学的、超微細構造的小および生化学的方法で、細胞は骨芽細胞様であることが解明された。これは主として、骨芽細胞表現型のマーカーであるアルカリホスファターゼの発現による。

【 0 0 8 1 】

生体適合性

異なる分子量の γ 照射および非照射ポリマーディスク上に細胞を接種した。2 組のポリマーディスクを用いた：細胞の活性および形態用としては直径 10 m m のディスクを用い；形態学的評価のみには直径 8 m m のディスクを用いた。最適材料の一例として組織培養プラスチックまたはサーマノックス (T h e r m a n o x 、 登録商標) ディスクを用い、生体適合性の低い材料の一例として銅ディスクを用いた。非照射ポリマーおよび銅ディスクは、エタノール中ですすぐことにより殺菌した。統計的有意性を得るために、非接種 (ブランク) 材料 3 つと共に

、各タイプの材料につき3レプリカ試料を接種した。細胞を48ウェルプレートに各ウェルにつき40,000細胞の濃度で接種し、48時間培養した。

【0082】

アラマー・ブルーアッセイ

アラマー・ブルー (Alamar blue) アッセイ (セロテック、英国) は、ミトコンドリア活性の検出により細胞の代謝活性を証明するものである。細胞は指示薬色素を取り込み、これを還元し、蛍光性生成物として分泌する。ウェルから培地を除去し、細胞をアールの平衡塩類溶液 (Earle's Balanced Salt Solution, EBSS) 中ですすぎ、次いで各ウェルに500 μ lの1:20アラマー・ブルー:ハンクスの平衡塩類溶液 (HBSS) を添加した。プレートを37℃で1時間インキュベートし、溶液を新たなプレートに取り出し、各溶液100 μ lについてサイトフルオル (cytofluor、パーセプティブ・バイオシステムズ) により535nmの発光、590nmの吸光を読み取った。バックグラウンドの読みを差し引くために、実験値からブランク値を抽出した。

【0083】

統計処理

試料当たり3レプリカについての平均値および標準偏差 (SD) を計算した。異なる分子量の γ 照射または非照射試料を比較するために、タケイークレイマー (Tukey-Kramer) 多重比較試験と共に、分散分析 (ANOVA) を行った。同一分子量の γ 照射および非照射試料を比較するためには、スチューデントのt-試験を用いた。

【0084】

トルイジン・ブルー染色

細胞をPBS中で数回すすぎ、0.1Mリン酸緩衝液中1.5%グルタルアルデヒドで30分間固定し、PBSですすぎ、0.05Mリン酸緩衝液中1%トルイジン・ブルーで5分間染色した。この溶液を除去し、細胞をすすぎ、PBSで覆い、次いで解剖顕微鏡撮影した。

【0085】

走査電子顕微鏡 (SEM)

トルイジン・ブルー染色後、細胞を四酸化オスミウム中で30分間固定した。次いで検体を一連の濃度上昇アルコール(50%から100%まで)により脱水し、ヘキサメチルジシラザン(HMDS)中で乾燥させ、風乾した後、金でスパッターコーティングした。次いで試料をフィリプス501B SEMで観察した。

【0086】

結果分子量分布

表2に、非殺菌および γ 殺菌試料の両方についての分子量測定値および多分散度を示す。理論的 M_n と測定値の間に有意差があるが、PCLは適正なオーダーで増大する分子量範囲を確かに示す。検量のためのPCL標準品がないので、確実なPCL分子量の測定は難しい。より正確な数値を得るには溶液粘度法を用いる必要があろう。しかしこれらの結果は、ある程度興味深い傾向を確かに示す。特に、 γ 殺菌試料については M_n の低下および M_w の増大によって P_d が増大する。図4は、非殺菌および γ 殺菌PCL 75についてのGPC曲線の比較を示す。これには低分子量材料の増加によるピークの広がりが見られる。したがって、 γ 照射は長鎖ポリマーを若干破壊するらしい。

【0087】

引張弾性率 (tensile modulus)

図5には、分子量に伴うPCLの引張弾性率の変化、および γ 殺菌が引張弾性率に与える影響を詳細に示す。引張弾性率は分子量の増加に伴って低下し、 γ 殺菌後には引張弾性率が顕著に低下する。これはCAPA650参照試料の場合も同様であり、興味深いことに、これはin situ重合法で製造した材料より低い引張弾性率をもつ。非殺菌CAPA650材料についての引張弾性率の測定値は、Solvay Interloxの文献¹²に示された数値の2%以内である。

【0088】

NMRおよびIRスペクトル

図6、7および8には、PCL 50およびCAPA650の両方の材料についての ^1H NMRスペクトルを示す。これらのスペクトルは、4.1に CCH_2 ；2.3に $\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ 、1.3~1.8 ppmに炭化水素断片を示す。赤外スペクトルは、約1750にポリマー主鎖のカルボニルに伴うカルボニルを示す。NMRおよびIRデータは共に標準ポリマー試料と一致し、この材料が同じタイプであることを示す。

【0089】

DSCの結果

DSC試験の結果を表3に示す。T_mおよび結晶化度の数値はPCLに予想された範囲内にあり、Solvayに示されたデータと一致する。しかし非殺菌および γ 殺菌の両方のCAPA650材料について試験を繰り返すと、再現性の高い結果は得られなかった。

【0090】

PCL／ビクリル複合材料

図9、10および11は複合材料のSEM顕微鏡写真である。ビクリルメッシュの編成および織成構造が明瞭に見える。図11は、編成複合材料からの1本の糸の断面を示す。各繊維がPCLで完全に封入されており、繊維トウの湿潤および浸透法が成功したことを示す。

【0091】

生体適合性

異なる分子量のPCL上におけるCFCの生体適合性（ γ 照射および非照射の両方）を、48時間のインキュベーション後に細胞活性測定およびポリマー表面での細胞形態の観察により評価した。細胞はTCP上に付着して広がり、48時間後に集密層を形成した。細胞は渦巻きパターンで配列し、個々の細胞は長くて薄いスピンドル状の形態をもっていた。異なる分子量のPCL上に細胞は付着し、良好な形態で広がった。PCL25~100上では、細胞はTCP上で見られたものと同様に良好な形態をもっていた。直径8mmのディスクは細胞で完全に覆われたが、直径10mmのディスクの表面は、必ずしも完全には細胞で覆われなかった。表面の状態は必ずしも一貫せず、これは細胞の付着や広がり、したが

って活性に何らかの影響を及ぼす可能性がある。表面に溝があれば、細胞はそれに沿って整列した。粗面であれば、細胞は付着しなかった。ある種のポリマーディスクの表面には孔があり、細胞はその周りまたはそれを越えて増殖するようには思われるが、それらの中へは増殖しなかった。表面がきわめて平滑であり、若干の孔があるCAPA650上では、星形の(stellar)グループできわめて平坦な形態に増殖し、これはTCPまたはPCL25~100上よりさらに著しかった。銅ディスクには細胞が付着しなかった。

【0092】

図12に示すように、アラマー・ブルーアッセイにより細胞活性を評価した。異なる分子量の非照射PCLおよびCAPA650上での細胞活性には有意差がなかった。PCL50を除いて、すべての試料がTCPより有意に低い活性、銅およびblankポリマーより有意に高い活性をもっていた。 γ 照射PCL75、100およびCAPA650については、細胞活性に有意差がなく、すべてがTCPより低く、銅またはblankポリマーより高かった。 γ 照射PCL25および50上では表面に付着した細胞はほとんどなく、したがって細胞活性はPCL75、100およびCAPA650より有意に低く、銅またはblankポリマーと有意差がなかった。 γ 照射と非照射PCL75、100およびCAPA650では、細胞活性に有意差がなかった。 γ 照射PCL25および50上での活性は、非照射PCL25および50上より有意に低かった。

【0093】

考察

PCLに関するこの新規なin situ重合法の初期の研究で、優れた結果が得られた。GPC、NMRおよびIR分析により、この材料は基準として用いた市販のPCL材料と同様な特性をもつことが示された。

【0094】

引張試験で得た結果は、in situ重合した材料が分子量に依存した引張弾性率をもつことを示す。引張弾性率は分子量に伴って低下する。 γ 殺菌PCL100材料以外のすべての場合、in situ重合PCLは γ 殺菌CAPA650より高い引張弾性率をもっていた。これは、本発明の新規加工法によれば基

準材料より大きいのか、またはそれに匹敵する引張弾性率が得られることを示す。

【 0 0 9 5 】

I RおよびN M R分析の結果は、*i n s i t u*重合した材料がC A P A 6 5 0と類似の化学組成のものであることを示す。G P C分析は、基準材料と同様またはそれより大きい分子量が、特に狭い分子量分布で得られることを示した。

【 0 0 9 6 】

生体適合性の結果は、C F C細胞が異なる分子量のP C L上に付着して広がることを示す。ただし、これはある程度ディスクの表面状態に依存する。表面状態の差は、上下P T F E型の表面の機械仕上げ、およびC A P A 6 5 0材料については圧縮成形プラテンに用いた研摩表面仕上げの相異によるものであった。P C L 2 5および5 0を除いて、 γ 照射と非照射ポリマー上での細胞活性には差がなかった。

【 0 0 9 7 】

全吸収性の長繊維複合材料を製造するためにR T Mの変法として*i n s i t u*重合法を用いて、優れた結果が得られた。ビクリル繊維は十分に湿潤し、P C Lマトリックス内に封入されて、2相材料が得られるように思われる。ビクリルはその弾性率が低いので、強化効果はほとんどないが、より高い弾性率の生体吸収性ガラス繊維を用いると、材料の機械的特性を制御できる。このような低圧液体成形法を用いると、C T撮影データから迅速原型別方法で直接作成した低価格の用具により、患者特注のインプラントを製造できる。

【 0 0 9 8 】

結 論

熱可塑性マトリックスを用いて複合材料を製造するための確立された方法であるR T Mに基づいて、新規なP C L製造方法を開発した。この*i n s i t u*重合法により製造したP C L材料の物理的特性および生体適合性を市販のP C L材料(C A P A 6 5 0)と予備的に比較したところ、優れた結果が得られた。N M RおよびI R分析は、*i n s i t u*重合した材料の化学組成がP C Lのものであることを示す。G P C分析は、種々の分子量および狭い分子量分布をもつ材料を製造しうることを証明した。引張試験結果は、C A P A 6 5 0と比較して*i n*

s i t u 重合した材料の方がわずかに引張弾性率が高いことを示す。γ 照射による殺菌の影響を調べたところ、分子量分布が広がり、引張弾性率がわずかに低下した。

【 0 0 9 9 】

ヒト頭蓋顔面骨細胞由来の骨芽細胞を用い、i n s i t u 重合 P C L と C A P A 6 5 0 材料の両方について、インビトロ生体適合性を評価した。これらの材料はこの細胞との生体適合性が高く、細胞は照射および非照射 P C L および C A P A 6 5 0 の両方に付着して広がる。細胞の行動に影響を及ぼす主要因は、ポリマー試料の表面状態であると思われる。

【 0 1 0 0 】

織成および編成両方のビクリルメッシュを用い、長繊維複合材料を製造した。S E M 顕微鏡写真は、繊維が P C L マトリックス材料で完全に湿潤し、封入されることを示す。

参考文献

R u d d , C . D . , K e n d a l l , K . N . , L o n g , A . C . , M a n g i n , C . E . , L i q u i d m o u l d i n g t e c h n o l o g i e s , ウッドヘッド・パブリッシング, 1997.

2. 生分解性 C A P A 熱可塑性樹脂. C A P A 6 5 0 データシート. S o l v a y I n t e r o x .

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明方法のブロック模式図である。

【図 2】

ポリカプロラク톤の i n s i t u 重合に用いる装置の前断面図である。

【図 3】

機械加工 P T F E 方形型の透視部分断面図である。

【図 4】

分子量分布を示す G P C 曲線である ; 非殺菌 P C L 7 5 ; b) γ 殺菌 P C L 7 5 .

【図5】

非殺菌および γ 殺菌PCLの引張弾性率-対-分子量；□：非殺菌 *in situ* 重合PCL；○： γ 殺菌 *in situ* 重合PCL；×：非殺菌CAPA650（測定値）；●： γ 殺菌CAPA650（測定値）；◆：非殺菌CAPA650（Solway値）。

【図6】

PCL50の ^1H NMRスペクトル。

【図7】

CAPA650の ^1H NMRスペクトル。

【図8】

反射IRスペクトル；a) CAPA650；b) PCL50。

【図9】

編成ビクリルメッシュ／PCL複合材料の断面図。編成メッシュがPCLマトリックスと完全に統合したことを示す。ビクリルメッシュのねじれた構造も注目されたい。

【図10】

織成ビクリルメッシュ／PCL複合材料の断面図。ビクリルメッシュの織成構造を示す。

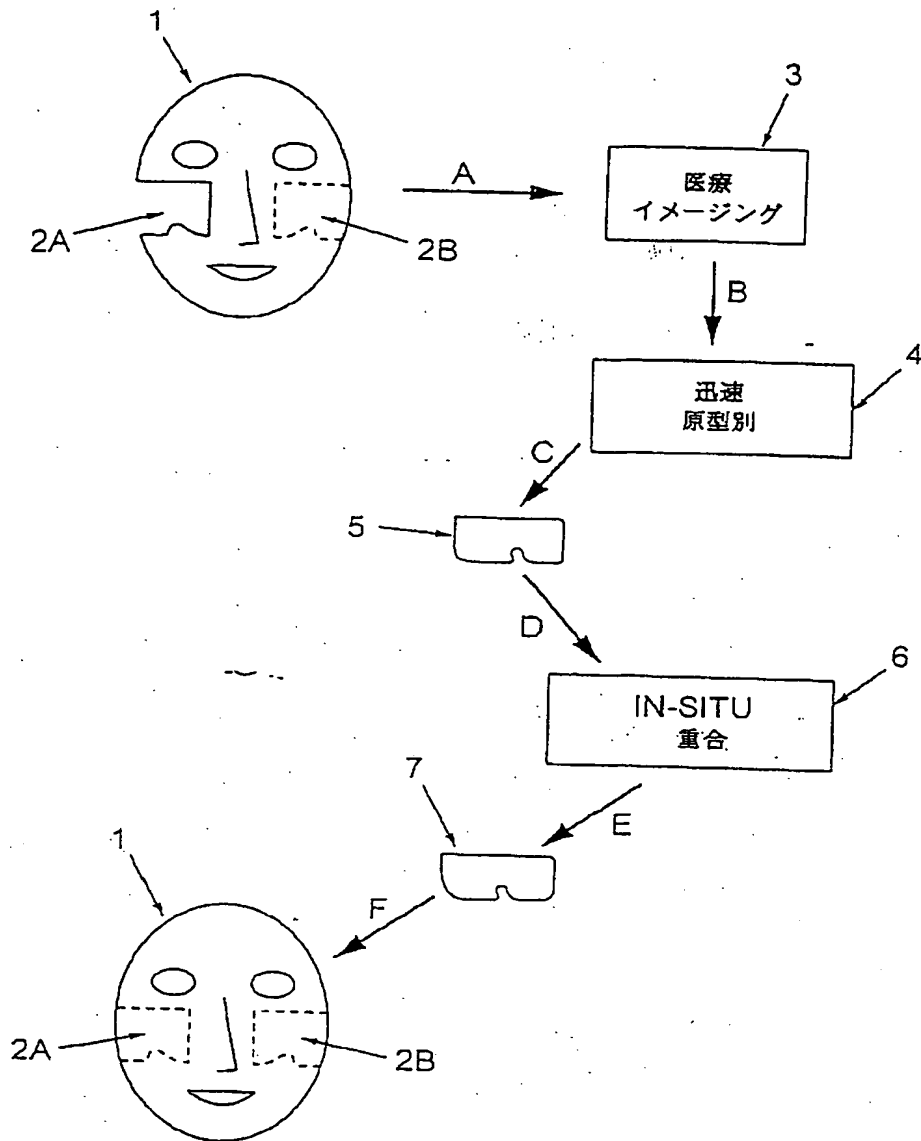
【図11】

各ビクリル繊維が完全に湿潤し、PCLマトリックス材料に封入されたことを示す。

【図12】

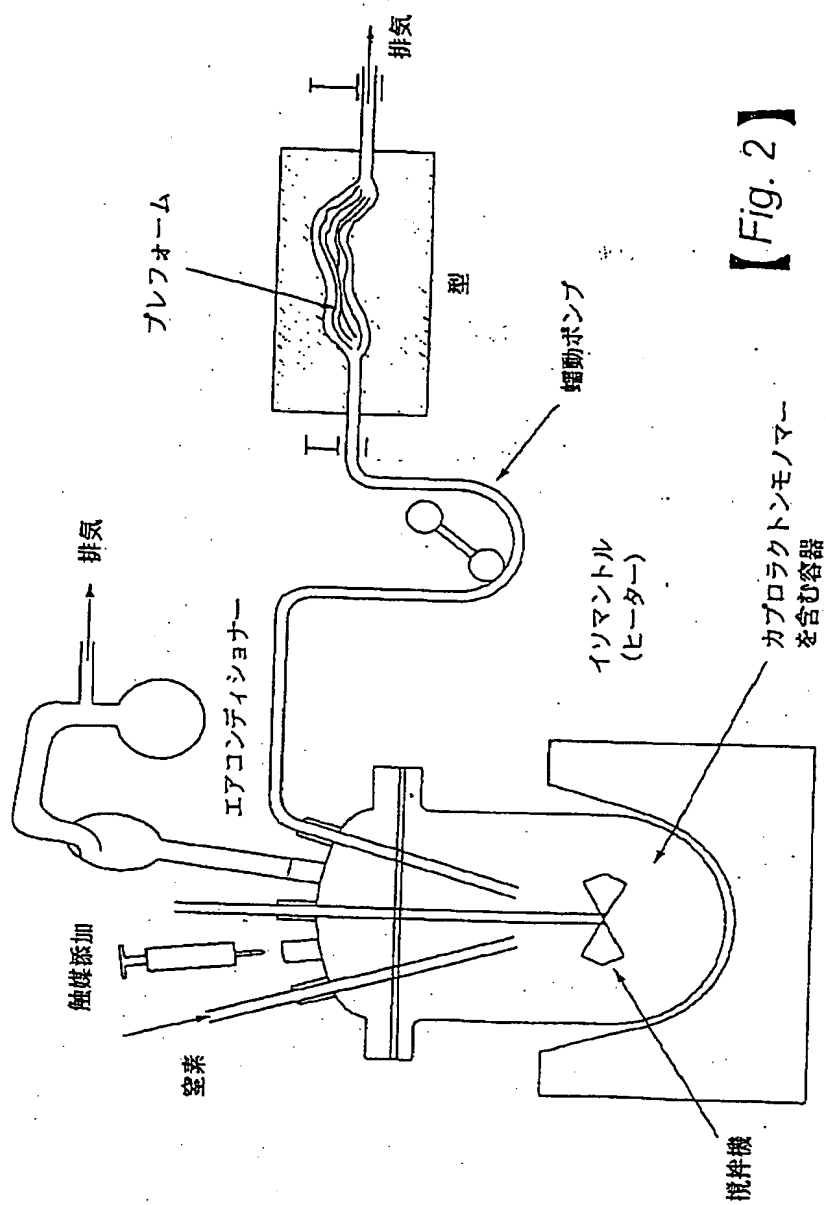
異なる分子量のPCL上における48時間後のCFCのアラマー・ブルーアッセイを示す。

【図1】



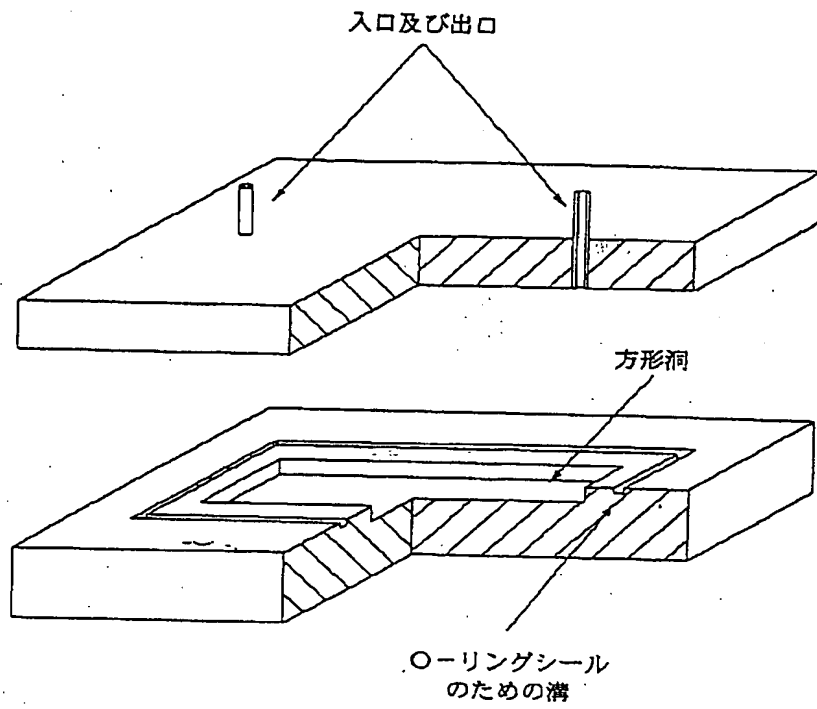
【Fig. 1】

【 図 2 】



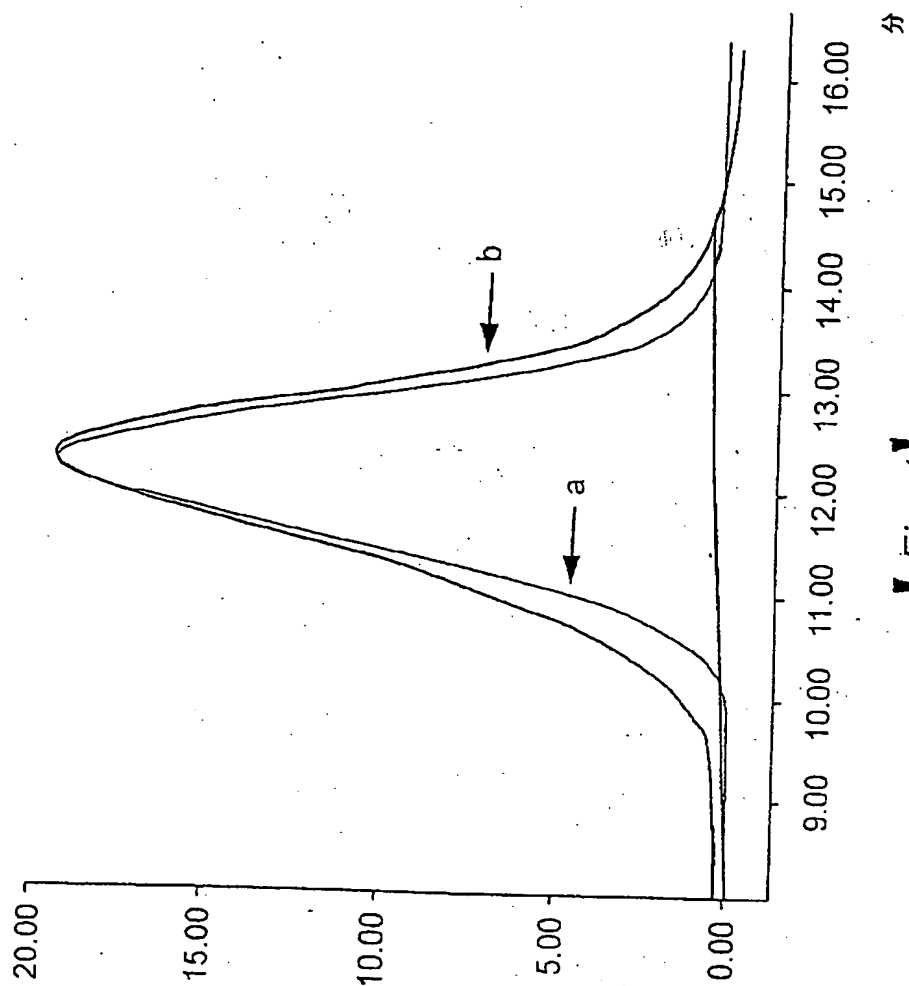
【 Fig. 2 】

【 図 3 】



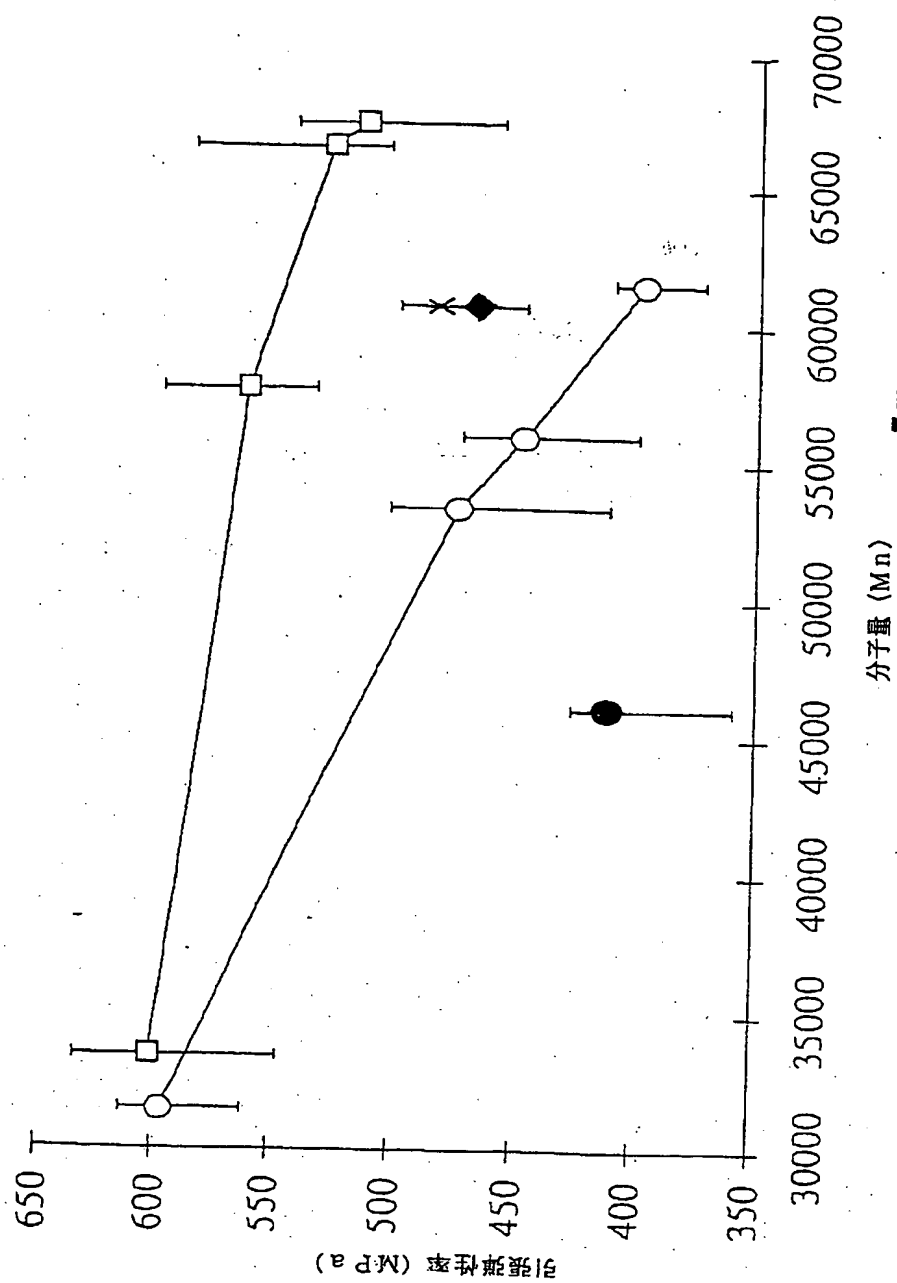
【 Fig. 3 】

【 図 4 】



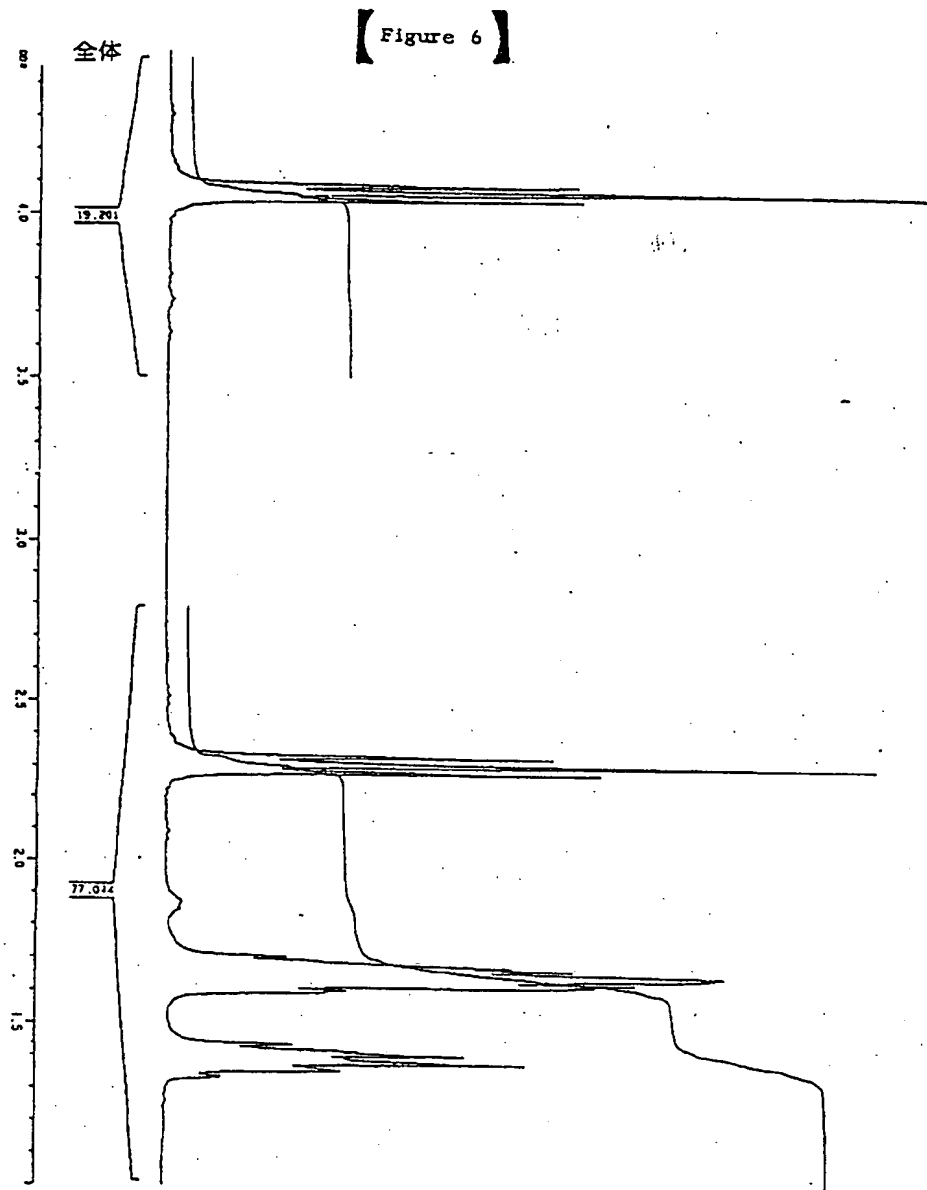
【 Fig. 4 】

【 図 5 】



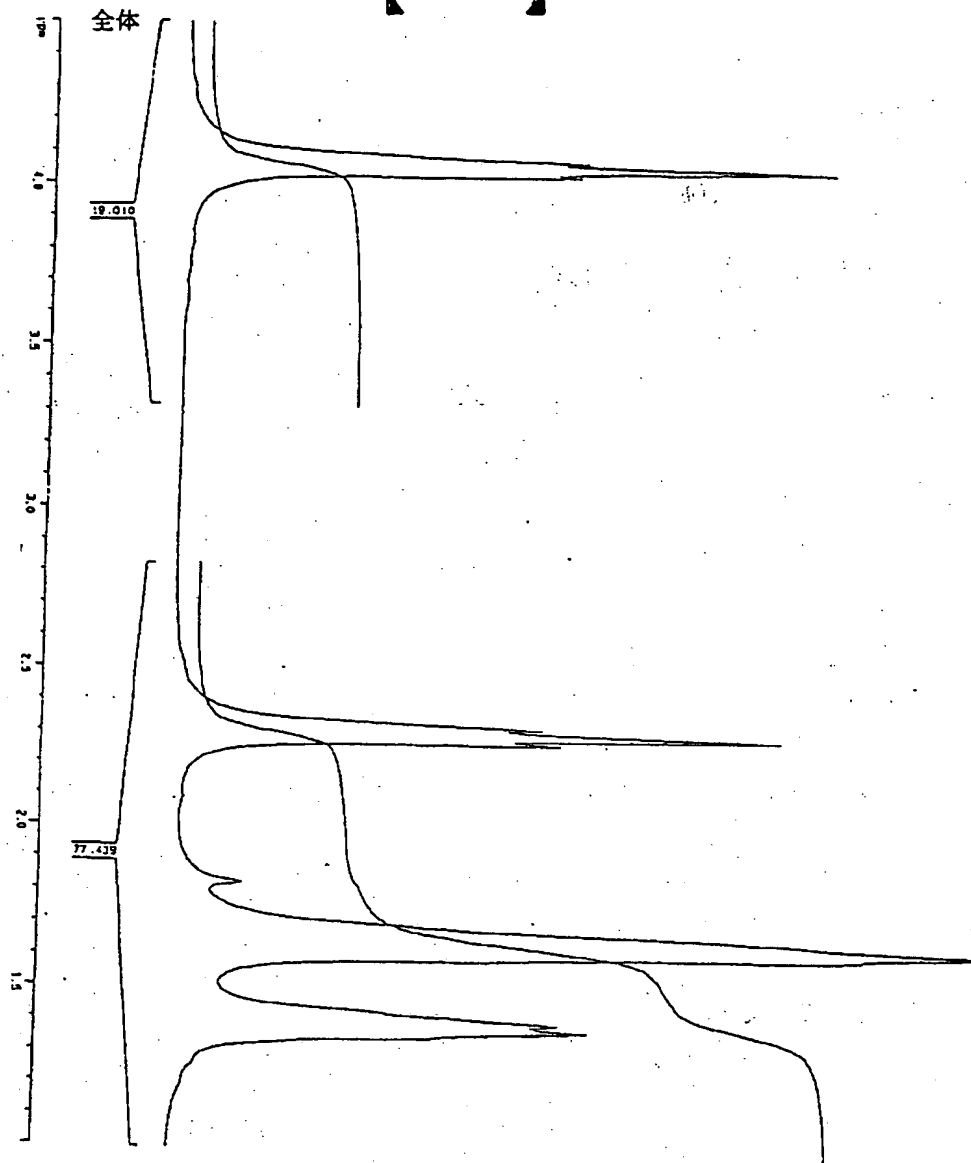
【 Fig. 5 】

【 図 6 】



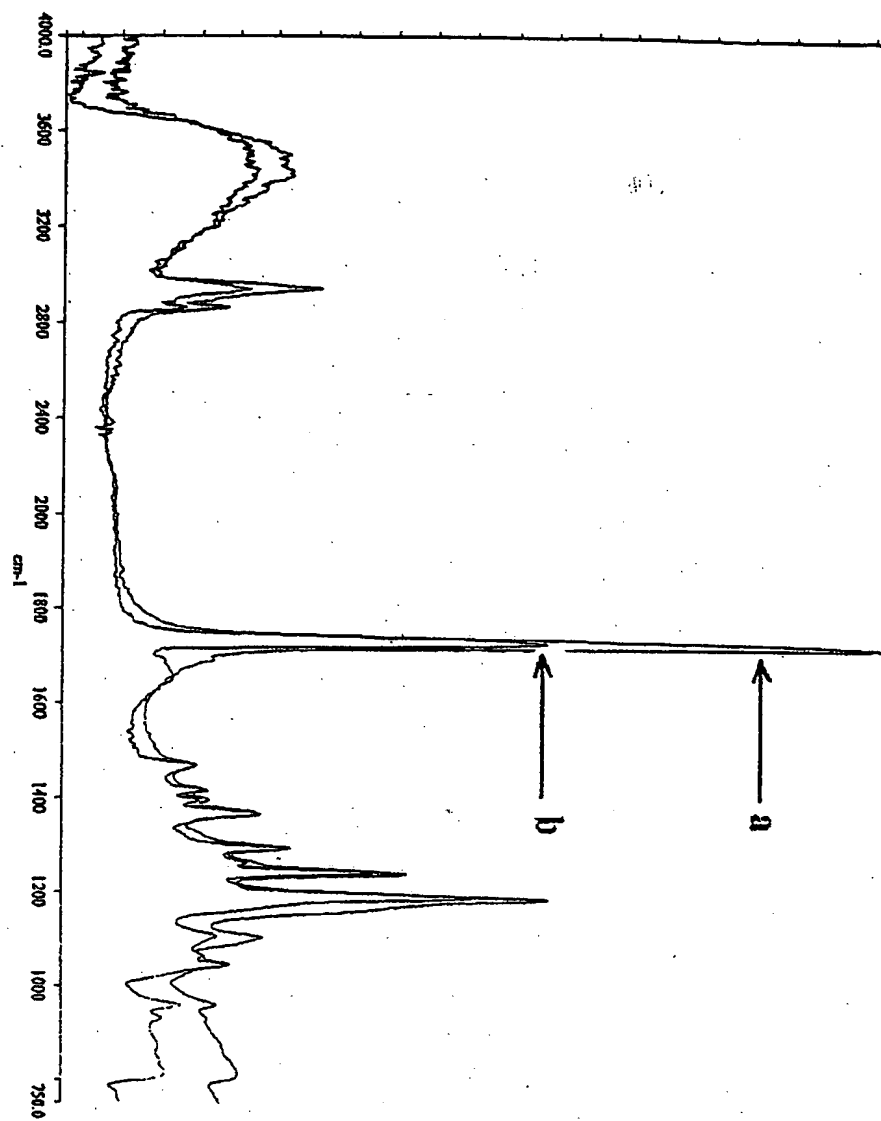
【 図 7 】

【 Figure 7 】



【 図 8 】

Figure 8



【 図 9 】

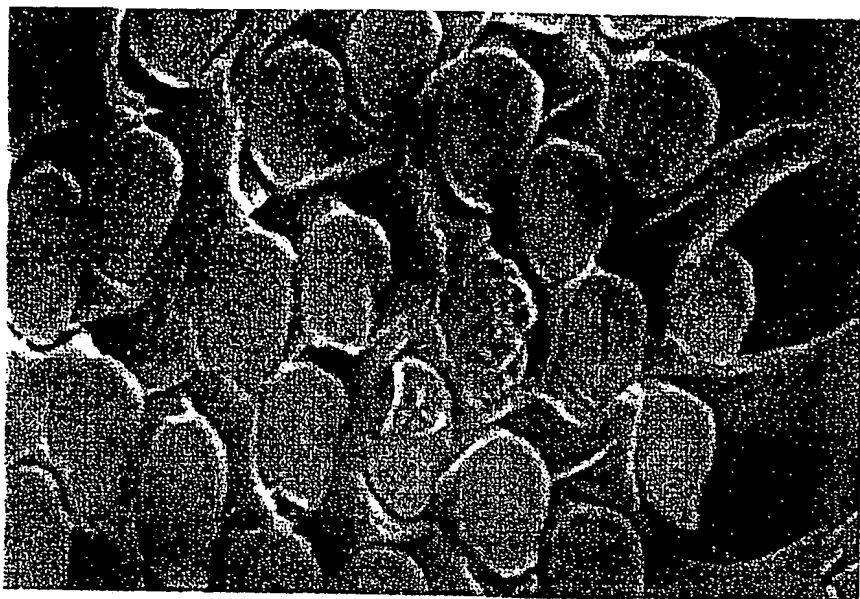


Fig 9

【 図 10 】

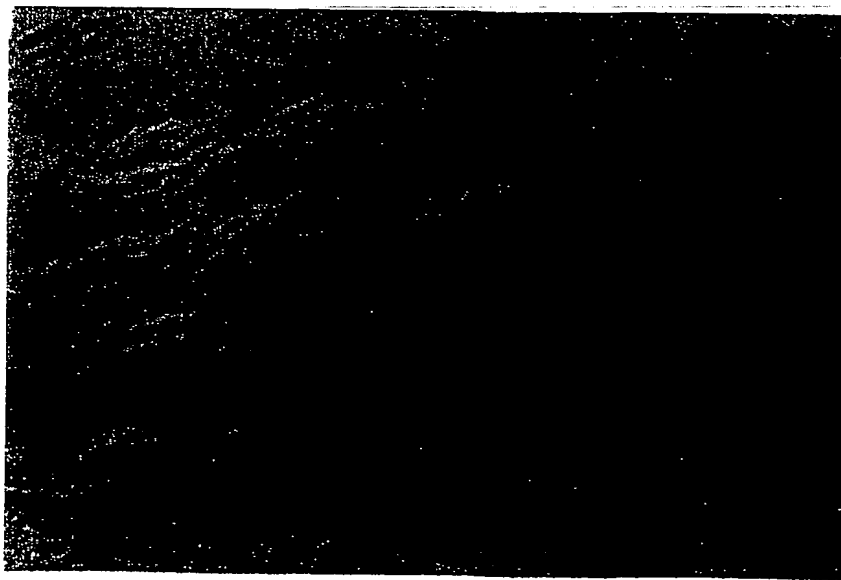


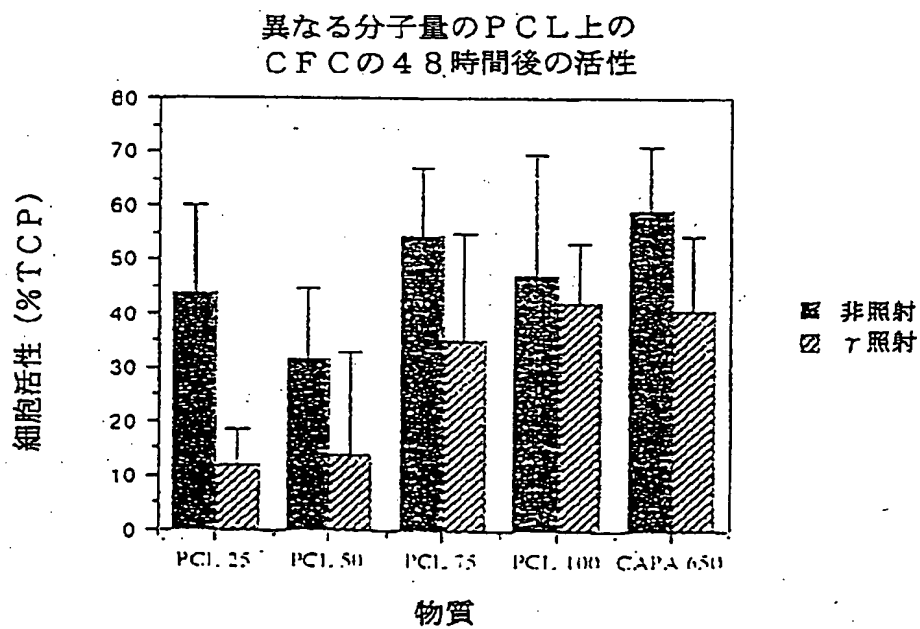
Fig 10

【 図 1 1 】



Fig. 11

【 図 1 2 】



【 Figure 12 】

【手続補正書】

【提出日】平成12年11月24日(2000.11.24)

【手続補正1】

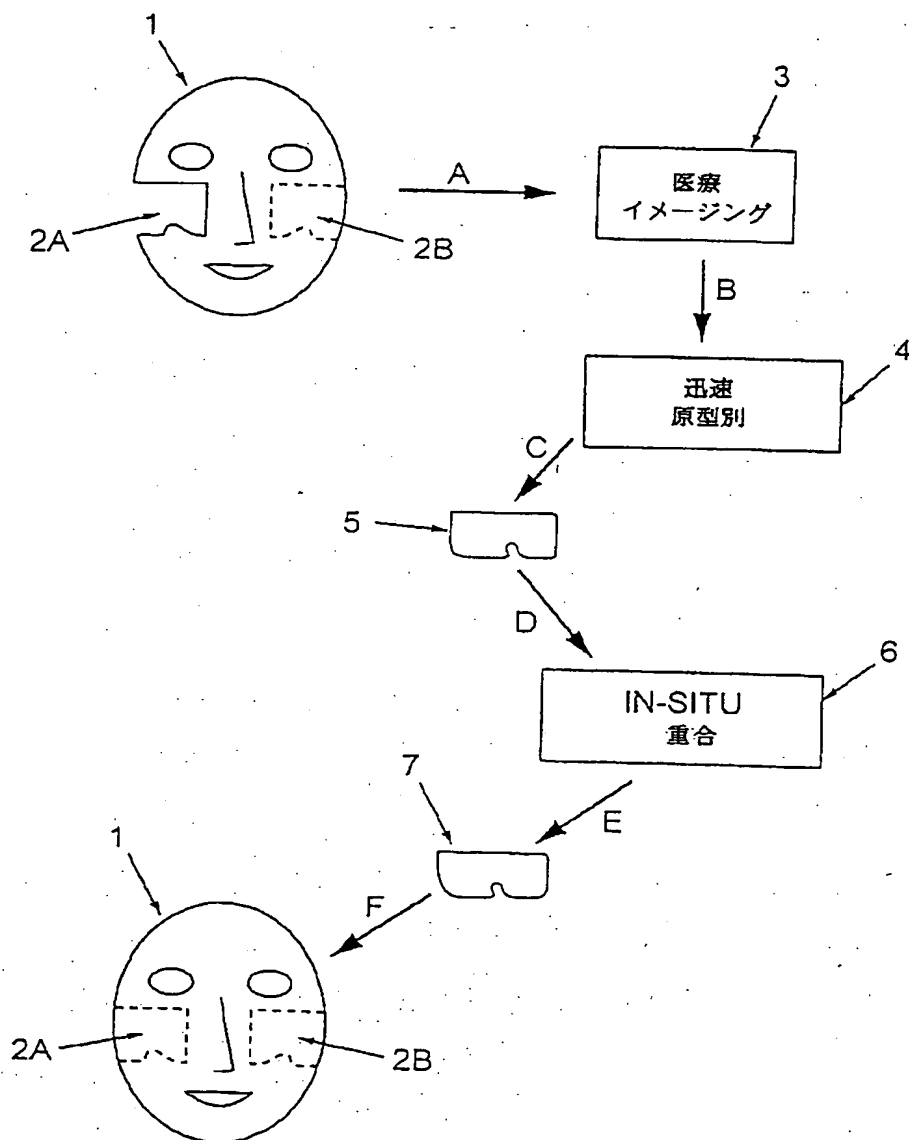
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図1

【補正方法】変更

【補正内容】

【図1】



【手続補正2】

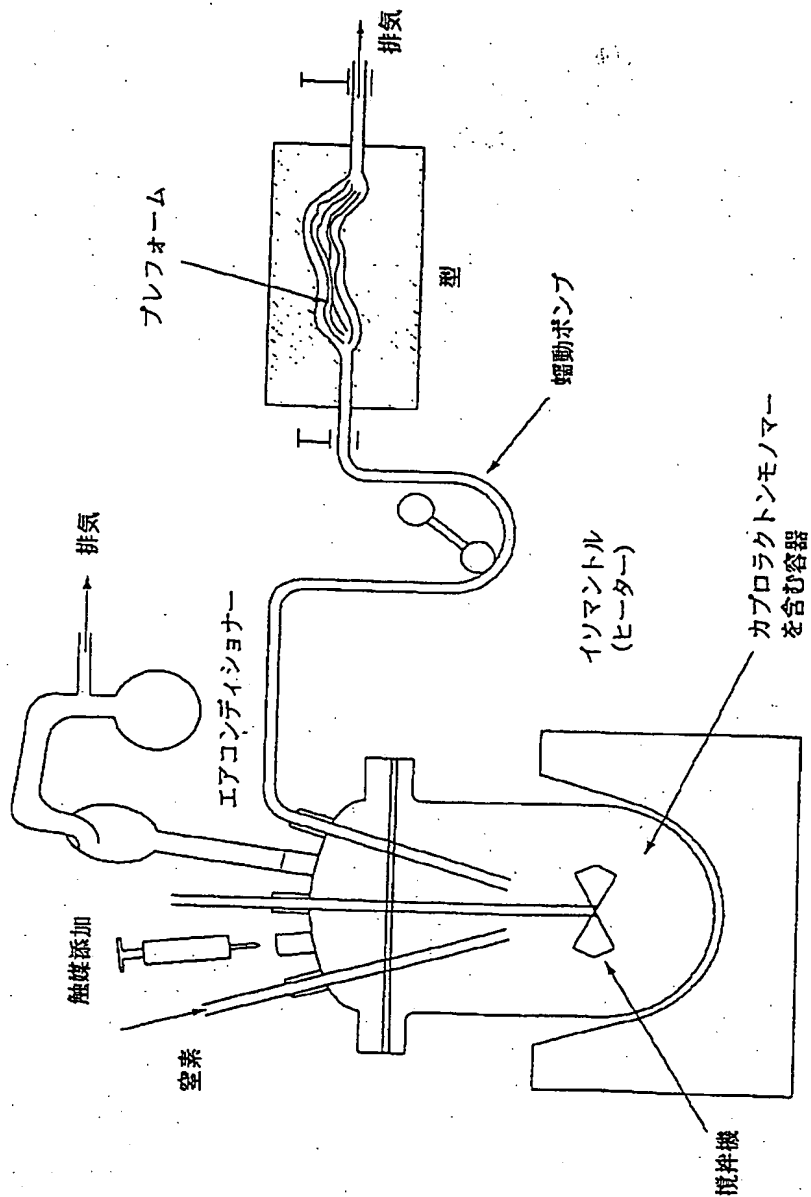
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】 図 2

【補正方法】 変更

【補正内容】

【図 2】



【手続補正3】

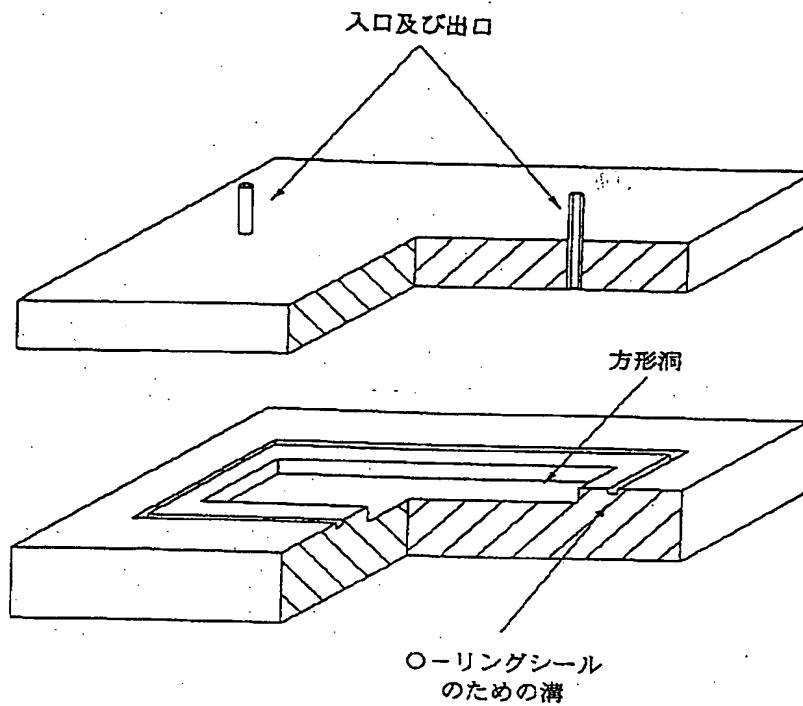
【補正対象書類名】 図面

【補正対象項目名】 図 3

【補正方法】 変更

【補正内容】

【図3】



【手続補正4】

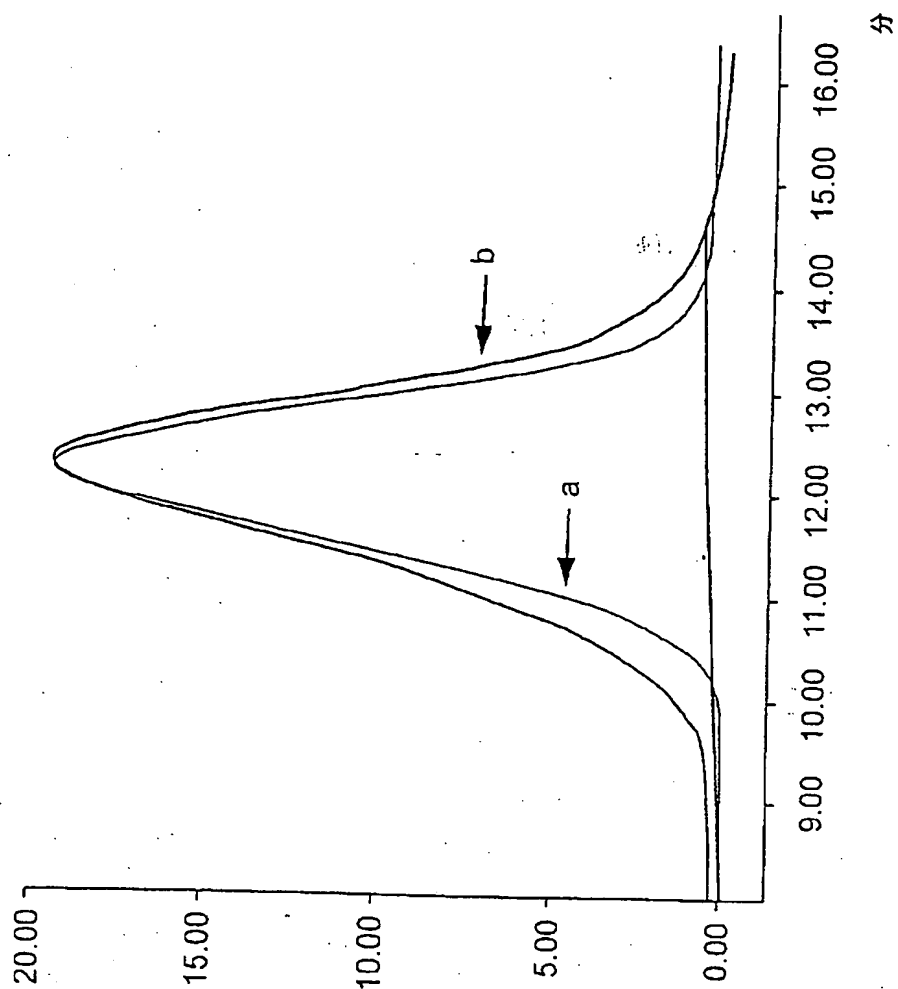
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図4

【補正方法】変更

【補正内容】

【 図 4 】



【 手続補正 5 】

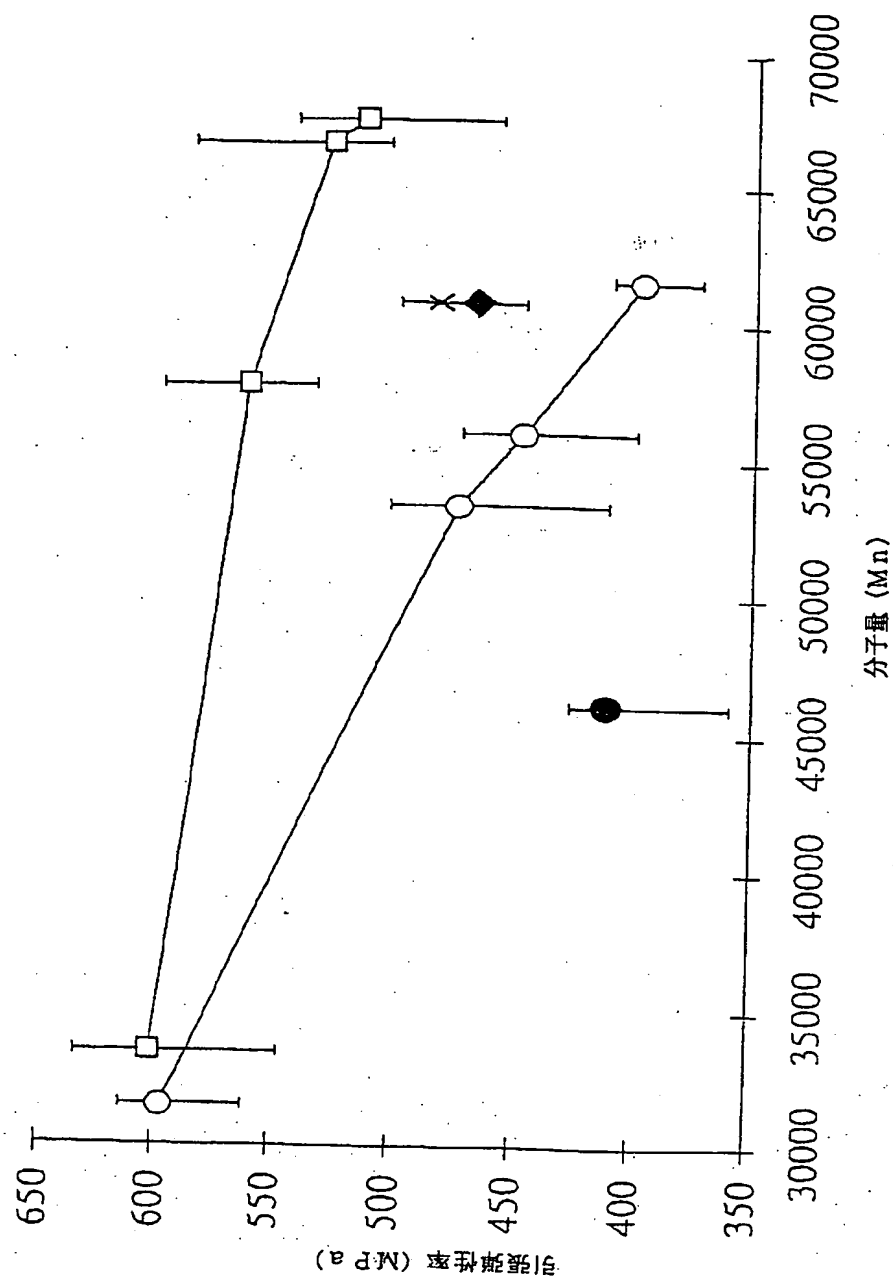
【 補正対象書類名 】 図面

【 補正対象項目名 】 図 5

【 補正方法 】 変更

【 補正内容 】

【 図 5 】



【 手続補正 6 】

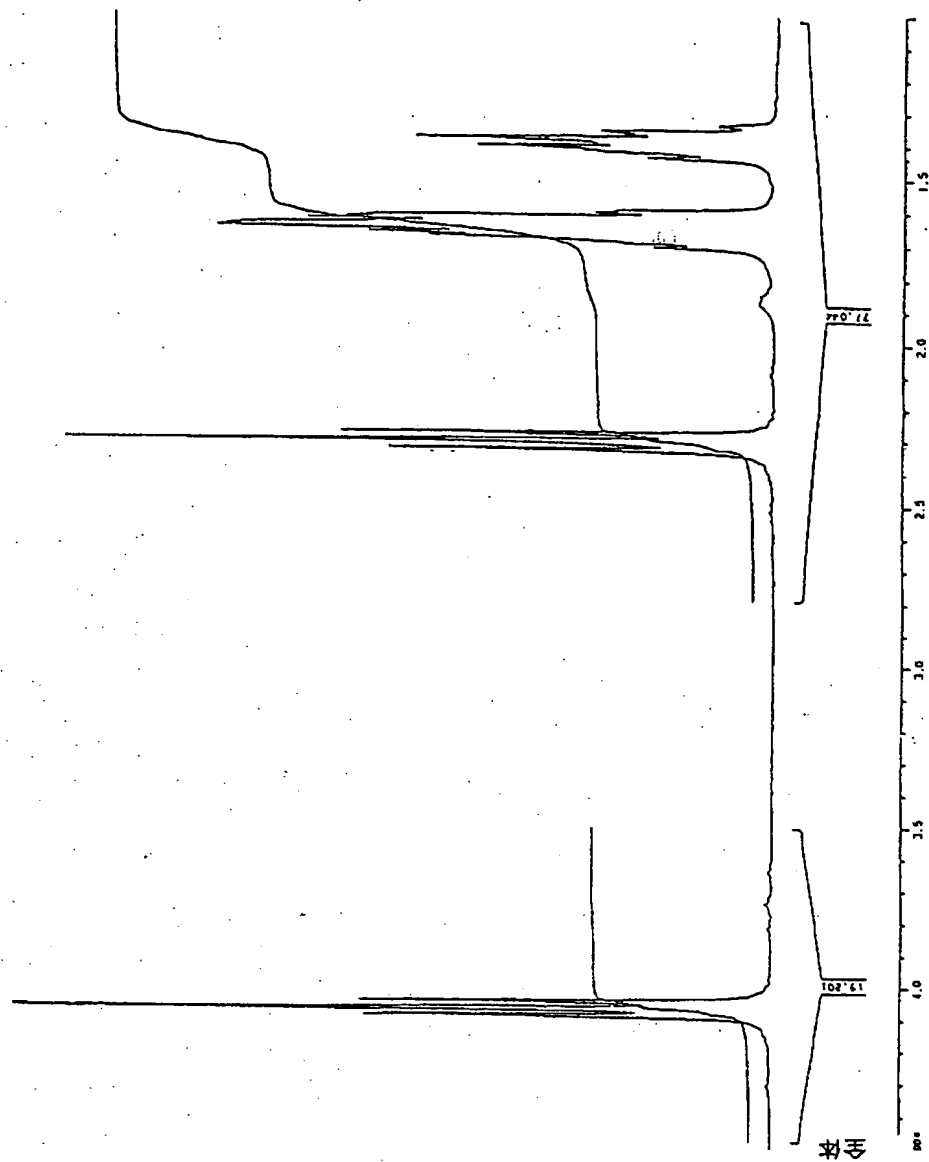
【 補正対象書類名 】 図面

【 補正対象項目名 】 図 6

【 補正方法 】 変更

【 補正内容 】

【図6】



【手続補正7】

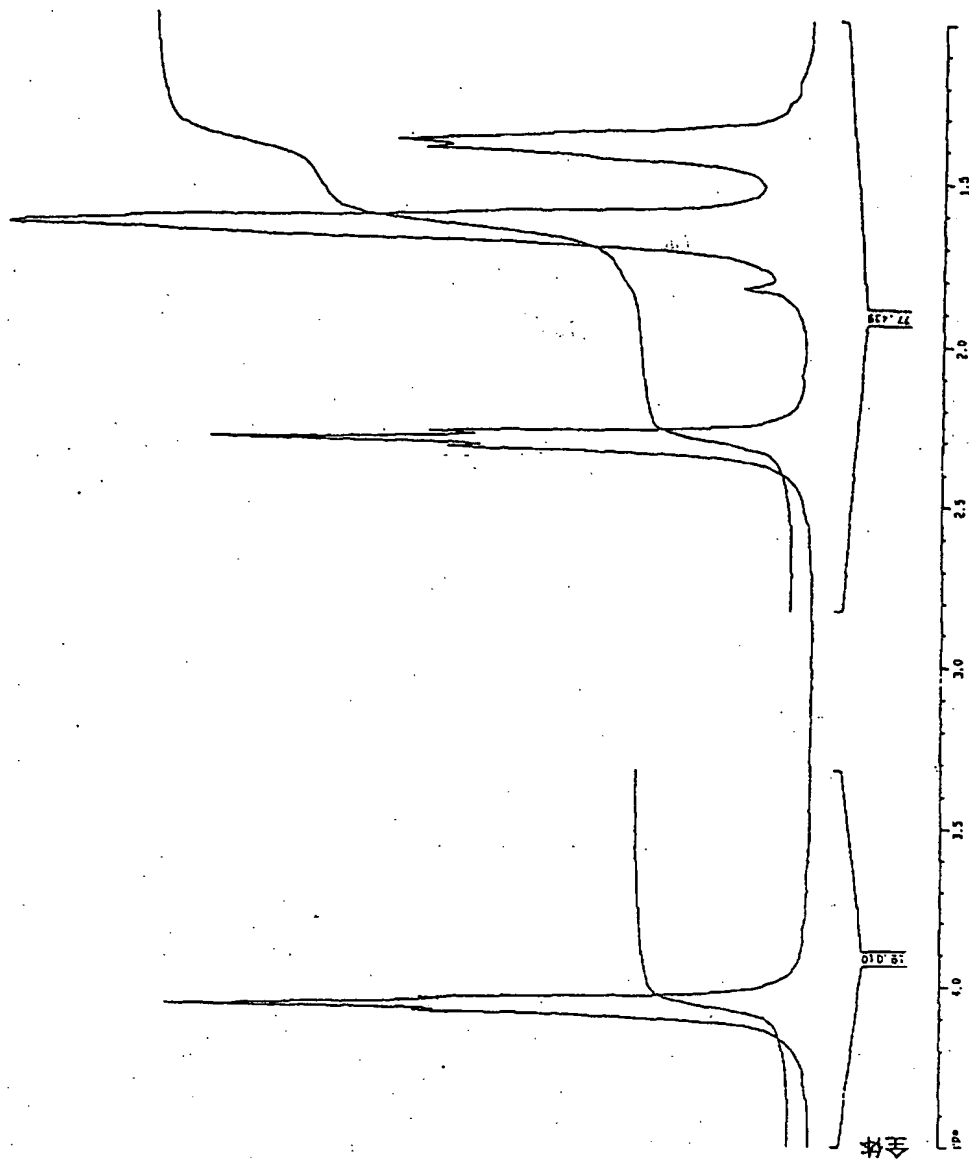
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図7

【補正方法】変更

【補正内容】

【 図 7 】



【 手続補正 8 】

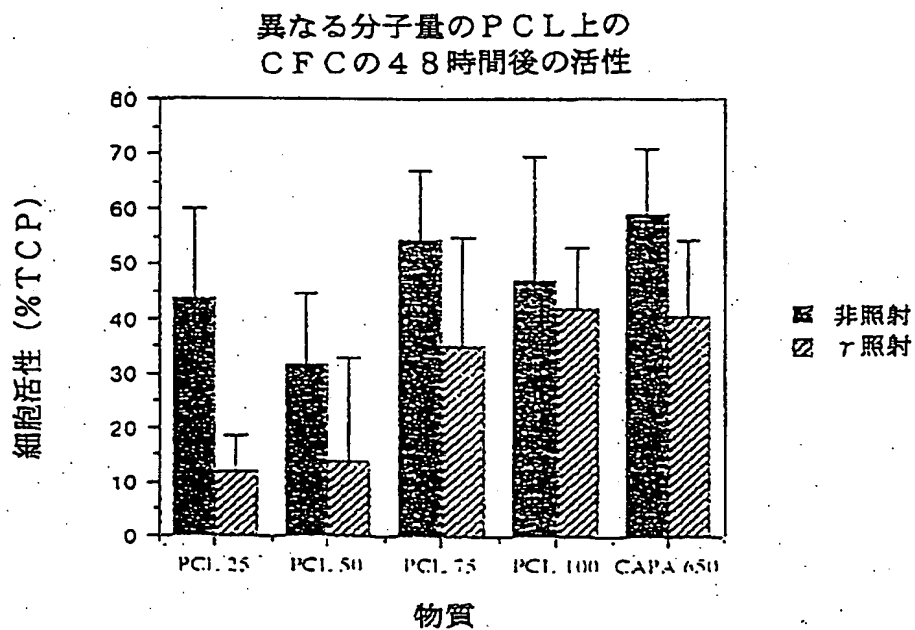
【 補正対象書類名 】 図面

【 補正対象項目名 】 図 1 2

【 補正方法 】 変更

【 補正内容 】

【 図 1 2 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | | |
|---|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61L27/00 A61L31/00 | | International Application No. PCT/GB 98/02399 |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61L | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | US 5 108 755 A (A.U. DANIELS ET AL.) 28 April 1992 cited in the application see claims 3-10 | 1-28 |
| Y | EP 0 192 068 A (THE DOW CHEMICAL COMPANY) 27 August 1986 see page 7, line 29 - line 33; claim 1 -/-- | 1-28 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 23 March 1999 | | Date of mailing of the international search report 06/04/1999 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Van Bohemen, C |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No
PCT/GB 98/02399

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category | Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 2, 8 July 1996 Columbus, Ohio, US: abstract no. 12759, XP002097606 cited in the application see title & C.D. RUDD ET AL.. EDITORS: "Liquid molding technology: a guide to RTM, SRIM and related composites processing techniques" 1996, WOODHEAD, CAMBRIDGE UK</p> | 1-28 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/GB 98/02399

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5108755 A | 28-04-1992 | CA 2031529 A | 28-10-1990 |
| | | EP 0422208 A | 17-04-1991 |
| | | JP 3505541 T | 05-12-1991 |
| | | WO 9012605 A | 01-11-1990 |
| EP 192068 A | 27-08-1986 | US 4636526 A | 13-01-1987 |
| | | US 4634720 A | 06-01-1987 |
| | | AU 589393 B | 12-10-1989 |
| | | AU 5266186 A | 28-08-1986 |
| | | CA 1290881 A | 15-10-1991 |
| | | JP 61193666 A | 28-08-1986 |
| | | US 4842604 A | 27-06-1989 |
| | | US 5007930 A | 16-04-1991 |
| | | US 4698375 A | 06-10-1987 |
| | | US 4661536 A | 28-04-1987 |

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 ダウネス, サンドラ

イギリス国ノッティンガム エヌジー・
2アールディー, ユニバーシティ・パーク,
ユニバーシティ・オブ・ノッティンガム,
スクール・オブ・バイオメディカル・サイエンス

(72)発明者 フィッシャー, シーラ・ユーニス

イギリス国ノッティンガム エヌジー・
5ディーダブリュー, ザ・ローブウオーク
30, マクシロファシアル・ユニット,
(クイーンズ・メディカル・センター)

(72)発明者 ジョーンズ, アイボー・アーサー

イギリス国ノッティンガム エヌジー・
2アールディー, ユニバーシティ・パーク,
ユニバーシティ・オブ・ノッティンガム,
スクール・オブ・メカニカル・マテリアル
ス・マニュファクチュアリング・エンジニアリング・
アンド・マネージメント

(72)発明者 ルッド, クリストファー・ダグラス

イギリス国ノッティンガム エヌジー・
2アールディー, ユニバーシティ・パーク,
ユニバーシティ・オブ・ノッティンガム,
スクール・オブ・メカニカル・マテリアル
ス・マニュファクチュアリング・エンジニアリング・
アンド・マネージメント

Fターム(参考) 4C081 AB01 AB11 AB13 AC03 BA16

CA021 CA041 CA081 CA161

CA201 CA211 CA231 CA251

CA271 CC01 CF022 CF042

CF062 CF132 CF23 DA05

DA06 DC01 EA03 EA05 EA06

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.